LUDOVIC PĂUN EMIL TOMA

# DIAREI ACUTE INFECȚIOASE

EDITURA MEDICALĂ

Scanned with OKEN Scanner

PROF. DR. LUDOVIC PĂUN

DR. EMIL TOMA

# DIAREI ACUTE INFECȚIOASE

Dr. TEODOR FLORINA
medic veterinar

EDITURA MEDICALĂ
BUCUREȘTI • 1980

Scanned with OKEN Scanner

# Cuprins


1. INTRODUCERE — 7

2. ETIOPATOGENIE (DATE GENERALE) — 10

3. PRINCIPII GENERALE ŞI MIJLOACE DE DIAGNOSTIC — 16

4. OBIECTIVE ŞI MODALITĂŢI GENERALE DE TERAPIE — 24

1. Restabilirea şi menţinerea echilibrului hidroelectrolitic şi acidobazic — 25
2. Tratamentul patogenic — 32
3. Tratamentul etiologic — 36
4. Tratamentul simptomatic — 42

5. MANIFESTĂRI CLINICE — 43

**A. Entităţi clinice produse de germeni din genul vibrio — 43**

1. Vibrio cholerae — 43
2. Vibrio parahaemolyticus — 53
3. Vibrionii neaglutinabili — 55
4. Campylobacter (Vibrio) fetus — 55

**B. Entităţi clinice produse de bacterii gram-negative — 59**

1. Shigella — 59
2. Salmonella — 66
3. Escherichia coli — 68
4. Yersinia enterocolitica — 75
5. Aeromonas hydrophila şi shigelloides — 77
6. Klebsiella pneumoniae — 77

**C. Entităţi clinice produse de virusuri — 79**

1. Rotavirusuri — 79
2. Virusuri asemănătoare parvovirusurilor — 82
3. Enterovirusuri — 84
4. Adenovirusuri — 84
5. Coronavirusuri — 84
6. Astrovirusuri — 85




Scanned with OKEN Scanner

7. Calicivirusuri — 85
8. Virusul citomegalic — 85
9. Agenţi „filtrabili" probabil virali — 86

D. Entităţi clinice plurietiologice — 87

1. Toxiinfecţiile alimentare — 87

*a.* Toxiinfecţii alimentare prin ingestia toxinei preformate în aliment — 88

*b.* Toxiinfecţii alimentare prin ingestia unei cantităţi mari de germeni în alimente — 90

2. Diareea călătorilor — 95
3. Afecţiuni diareice cu etiologie parazitară — 100
4. Diarei acute în cursul sau după terminarea tratamentului cu antibiotice — 103

**Bibliografie — 107**

Scanned with OKEN Scanner

# Contents


1. INTRODUCTION — 7

2. ETIOPATHOGENY (GENERAL DATA) — 10

3. GENERAL PRINCIPLES AND DIAGNOSTIC MEANS — 16

4. OBJECTIVES AND GENERAL THERAPEUTICAL METHODS — 24

1. Hydroelectrolytic re-equilibration and maintenance of the acid-base balance — 25
2. Pathogenic treatment — 32
3. Etiologic treatment — 36
4. Symptomatic treatment — 42

5. CLINICAL MANIFESTATIONS — 43

**A. Clinical entities produced by germs of the vibrio genus — 43**

1. Vibrio cholerae — 43
2. Vibrio parahemolyticus — 53
3. Non-agglutinable vibrios — 55
4. Campylobacter (vibrio) fetus — 55

**B. Clinical entities produced by Gram-negative bacteria — 59**

1. Shigella — 59
2. Salmonella — 66
3. Escherichia coli — 68
4. Yersinia enterocolitica — 75
5. Aeromonas hydrophila and shigelloides — 77
6. Klebsiella pneumoniae — 77

**C. Clinical entities produced by viruses — 79**

1. Rotaviruses — 79
2. Parvavirus-like viruses — 82
3. Enteroviruses — 84
4. Adenoviruses — 84
5. Coronaviruses — 84
6. Astroviruses — 85
7. Calyciviruses — 85




Scanned with OKEN Scanner

8. Cytomegalic virus — 85
9. „Filtrable", probably viral agents — 86
D. Plurietiologic clinical entities — 87
1. Food poisoning — 87
*a*. Food poisoning due to toxin — contaminated food — 88
*b*. Food poisoning due to the ingestion of food contaminated by large amounts of germs — 90
2. The diarrhea of travellers — 95
3. Diarrheas of parasitic origin —100
4. Acute diarrhea in the course or after antibiotic treatment — 103

References — 107

Scanned with OKEN Scanner

# 1. introducere

Diareile acute infecţioase constituie o preocupare importantă de sănătate publică chiar în ţările cu standard igienico-sanitar ridicat.

În ţările în curs de dezvoltare şi în special în cele situate în zone tropicale şi subtropicale, diareile acute infecţioase reprezintă o problemă majoră atît prin morbiditatea, cît şi prin mortalitatea extrem de ridicate, care afectează mai ales copiii şi intervin în creşterea mortalităţii infantile.

După evaluările O.M.S., în anul 1975, ar fi existat în jur de 500 milioane de îmbolnăviri prin diaree (din care 3—4% mortale) la copiii mai mici de 5 ani din Asia, Africa şi America de Sud (115, 116, 189, 194) ; în Asia de Sud-Est, morbiditatea prin boli diareice variază între 1,5—12‰ (115, 189).

După un studiu efectuat în America latină, diareile acute au fost responsabile de 30% din 35 095 decese (de toate cauzele) la grupa de vîrstă sub 5 ani (115, 180). Afectarea lunară prin diarei acute infecţioase, a acestei grupe de vîrstă, este apreciată la aproximativ 40% (115, 189, 194).

În regiunile în care bolile diareice sînt endemice, 30% (sau mai mult) din paturile de spital sau din secţiile de pediatrie (şi aşa insuficiente) sînt ocupate de cazuri cu diarei acute infecţioase (189, 194).

Diareile acute infecţioase accentuează efectele malnutriţiei, întîrzie creşterea şi dezvoltarea copiilor şi degradează calitatea vieţii (115, 189, 194).

Pe de altă parte, diareile acute infecţioase sînt mai frecvente şi evoluează mai sever la persoanele malnutrite (126, 142).

În ţările cu standard igienico-sanitar şi economic ridicat aceste îmbolnăviri, deşi mai puţin frecvente, reprezintă o importantă cauză de morbiditate.

Deşi nu există modalităţi uniforme de înregistrare şi raportare a diareilor acute infecţioase, din datele primite de O.M.S. şi raportate în Anuarul de statistici sanitare mondiale (3) am reţinut următoarele pentru anul 1977 :

Dizenteria bacilară : 47 759 cazuri Iugoslavia ; 23 516 cazuri România ; 17 039 cazuri Cehoslovacia ; 15 716 cazuri Bulgaria ; cifrele

date de alte țări sînt mult prea mici traducînd o lipsă de înregistrare sau raportare ;

— Salmoneloze netifoidice (înregistrate și raportate doar de cîteva țări) : R.D.G. — 284 429 ; Bulgaria — 49 406.

În țara noastră morbiditatea prin diarei acute infecțioase este relativ ridicată. Astfel, morbiditatea prin dizenterie bacteriană a fost de $104^0/_{0000}$ în 1976, de $108,6^0/_{0000}$ în 1977 și de $\approx 106^0/_{0000}$ în 1978 (186, 194).

În spitalul de boli infecțioase „V. Babeș" (unde funcționează și clinica noastră) diareile acute infecțioase au reprezentat în 1978 $\approx 25\%$ din totalul internărilor (4 533 diarei acute infecțioase la 17 626 internări).

În raport cu vîrsta, în acest spital, în anul 1978, diareile acute infecțioase au reprezentat 22% din internări la adulți (2 122 la 9 699 internări) și 30% din internări la copii (2 411 din 7 927 internări). Numărul de zile de spitalizare pentru un bolnav cu diaree acută infecțioasă a fost în anul 1978 de 6,2 zile. Aceste cifre nu au variat semnificativ în ultimii 3 ani.

Date asemănătoare au fost înregistrate și la spitalul de boli infecțioase Colentina în ultimii ani, atît la adulți, cît și la copii (18).

Dată fiind importanța problemei, activitatea în acest domeniu are ca obiectiv imediat reducerea mortalității prin rehidratarea orală (care trebuie să devină o metodă curentă în practica îngrijirilor medicale primare) **(115, 189).**

Pe de altă parte trebuie intensificate cercetările pentru punerea la punct a unor metodologii mai eficiente pentru prevenirea și combaterea diareilor acute infecțioase (90, 155, 189), care să ducă la reducerea morbidității prin : supraveghere epidemiologică ; controlul aprovizionării cu apă potabilă ; educație sanitară ; dezvoltarea comportamentului igienic etc. (155, 189).

Pandemia actuală (a VII-a) de holeră a impulsionat studiul etiopatogenic al diareilor acute infecțioase cu toate că identificarea agentului responsabil în „marea" de agenți infecțioși din scaun este dificilă și tardivă pentru a mai influența tratamentul (75, 146).

Numeroase și variate cercetări, întreprinse la scară internațională, au dus la achiziții importante atît în privința etiologiei, cît mai ales a patogeniei și fiziopatologiei, a delimitării și caracterizării entităților clinice, tratamentului și măsurilor preventive.

Progresele realizate în microbiologie au permis delimitarea rolului unor germeni puțin implicați anterior în etiologia diareilor infecțioase acute. Rolul unor virusuri (ex. rotavirusuri, parvovirus-like) este de asemenea demonstrat în cazuri endemice sau chiar epidemice de diaree infecțioasă acută nebacteriană.

Cu tehnicile actuale de diagnostic (multe dintre ele accesibile doar unor laboratoare de cercetări) se poate stabili etiologia în $\approx 80\%$ din cazurile de diaree acută infecțioasă, în timp ce cu tehnicile „clasice" diagnosticul etiologic se realiza doar în 20—40% din cazuri (165, 189, 194).

Elucidarea patogenezei în multe îmbolnăviri de diaree infecțioasă acută a permis (pe lîngă o mai corectă delimitare clinică) ameliorarea



Scanned with OKEN Scanner

profilaxiei (măsuri preventive accesibile şi eficiente) şi terapiei (mai raţională, eficientă şi economică).

S-a demonstrat că prin „tehnica" de rehidratare orală (cu soluţii de electroliţi şi glucoză) se pot trata majoritatea cazurilor de deshidratare prin diaree acută (de etiologii diferite) la toate grupele de vîrstă ; astăzi, în numeroase ţări, se foloseşte sistematic rehidratarea pe cale orală (eficientă şi accesibilă) în tratamentul diareilor infecţioase acute (4, 22, 44, 46, 115, 116, 126, 133, 142, 143, 150, 152, 172, 189, 192, 200).

Cunoaşterea datelor de etio-patogenie şi a principiilor actuale de terapie face posibilă reducerea mortalităţii şi chiar a morbidităţii prin diarei acute infecţioase.

De aceea, în lucrarea de faţă ne-am propus să subliniem mai ales acele date de etio-patogenie şi acele principii de terapie care facilitează (şi care stau la baza) „abordarea" raţională şi eficientă a diareilor acute infecţioase.

Datele de etio-patogenie vor fi detaliate la fiecare entitate clinico-etiologică, pe cînd principiile de terapie vor fi prezentate pe larg într-un capitol separat.

*AUTORII*

Scanned with OKEN Scanner

# 2.
# etiopatogenie (date generale)

Diversitatea etiologică *„recunoscută"* a diareilor acute infecţioase realizează trei tipuri patogenice principale responsabile de determinarea sindromului clinic al deshidratării acute. Corectarea acestui sindrom, care a devenit obiectivul terapeutic principal în diareile acute infecţioase are deja o metodă (rehidratarea orală) eficientă şi utilizabilă în orice condiţie organizatorică medicală.

Agenţii infecţioşi frecvent implicaţi în etiologia diareilor infecţioase acute sînt cuprinşi în tabelul I (13, 61, 67, 77, 78, 86, 111, 124, 142, 146, 194, 216).

*TABEL I*

AGENŢI ETIOLOGICI ÎN DIAREI ACUTE INFECŢIOASE

| Bacterii | Virusuri | Paraziţi | Fungi |
|---|---|---|---|
| Shigella<br>Salmonella<br>Staphylococcus<br>E. coli<br>V. cholerae<br>Alţi vibrioni<br>Cl. perfringens<br>B. cereus<br>Yersinia enterocolitica<br>Cl. difficile<br>Aeromonas<br>Klebsiella pneumoniae (?) | Rotavirusuri<br>Parvovirus-like<br>Enterovirusuri<br>Adenovirusuri<br>Coronavirusuri<br>Astrovirusuri<br>Calicivirusuri<br>V. Citomegalic (?)<br>Agenţi virali necaracterizaţi | E. histolytica<br>Giardia-Lamblia<br>Schistosoma mansoni<br>Balantidium-coli<br>Blastocystis hominis<br>Strongyloides<br>Trichuris trichiura<br>Isospora belli şi hominis | Candida |

Evenimentele patogenice generale, premergătoare instalării infecţiei, esenţiale pentru producerea diareei acute infecţioase sînt comune pentru majoritatea agenţilor infecţioşi şi constau în : ingestia agenţilor infecţioşi ; depăşirea de către aceştia, a „mecanismelor" antimicrobiene şi invadarea intestinului ; ataşarea sau aderarea la mucoasa intestinală (4, 13, 30, 43, 88, 124).



Scanned with OKEN Scanner

1. **Ingestia agenţilor infecţioşi** (germeni, toxine, metaboliţi bacterieni).

Pentru a dezvolta diarea acută infecţioasă, omul (aparent sănătos) trebuie să ingere anumită cantitate de germeni, de toxine microbiene, sau de metaboliţi toxici bacterieni (13, 30, 124). Acest fapt este posibil odată cu ingerarea hranei, a apei, sau prin intermediul mîinilor contaminate (194).

*Doza minimă infectantă* de germeni pentru omul sănătos este variabilă, în funcţie de *specia microbiană* şi uneori chiar de diferitele serotipuri, după cum se vede în tabelul II (13, 23, 43, 60, 64, 75, 110, 177, 180, 194).

*TABEL II*

DOZE MINIME INFECTANTE DE GERMENI ÎN DIAREI ACUTE INFECŢIOASE

| Agent infecţios | Doza minimă infectantă |
|---|---|
| Shigella | $10^1$—$10^2$ |
| Salmonella : | |
| — Sagona (uneori) | $10^2$ |
| — S. typhi murium (uneori) | $10^3$ |
| — S. typhi | $10^4$—$10^6$ |
| — alte salmonelle şi deseori şi primele 2 serotipuri | $10^6$—$10^8$ |
| Staphylococcus | $10^5$ |
| B. cereus | $10^6$ |
| Cl. perfringens | $10^6$—$10^8$ |
| V. Cholerae | $10^8$—$10^9$ |
| Alţi vibrioni | $10^8$ |
| E. coli | $10^6$—$10^9$ |
| Rotavirusuri | $10^8$ |

De asemenea, *tipul* şi *cantitatea* de toxină, necesară pentru inducerea bolii, diferă după specia microbiană implicată etiologic (13, 43, 124, 146).

2. **Depăşirea „mecanismelor antimicrobiene" şi „invadarea" tractului digestiv.** În faţa „ingestiei" de germeni, organismul uman reacţionează prin modalităţi diferite de apărare, dependente de factori locali (neimunologici şi imunologici) şi de factori generali (13, 43, 124, 146). Germenii introduşi în organism (cel mai adesea prin ingerare) trebuie să depăşească aceste „mecanisme" antimicrobiene pentru a determina, ulterior, o îmbolnăvire.

a) *Factori locali neimunologici:*

— *aciditatea gastrică:* Majoritatea bacteriilor (exceptînd M. tuberculosis) sînt sensibile la pH acid (13, 30, 124) ; virusurile sînt însă rezistente (13, 124).

Această primă „barieră" poate fi însă depăşită în cazul ingerării unei doze masive de germeni (13, 30, 43).



Scanned with OKEN Scanner

Hipoaciditatea gastrică (hipo- şi aclorhidrii de cauze diverse, rezecţii gastrice, administrare de antacide), favorizează producerea infecţiei, uneori cu doze mult mai mici de germeni (13, 30, 43). Astfel (exemplul citat de mulţi autori) administrarea la voluntari umani a 2 g de bicarbonat de sodiu face posibilă instalarea infecţiei şi a bolii cu V. cholerae prin doze infectante de 10 000 ori mai mici (de la $10^{11}$ la $10^{6}$ sau de la $10^{8}$ la $10^{4}$) (13, 88). Faptul este valabil şi pentru alte infecţii enterale, cum ar fi febra tifoidă (13, 124).

Ingerarea unor cantităţi mari de lichide (deseori bicarbonatate) şi de alimente, cum fac deseori turiştii, reprezintă de asemenea un factor favorizant pentru infecţii diareice, prin : diminuarea acidităţii gastrice ; „diluarea" anticorpilor locali intestinali ; aportul de substanţe nutritive pentru germeni etc. (110) ;

— *motilitatea intestinală* are un rol de „lavaj" şi eliminare a germenilor, iar diareea poate fi considerată un mecanism de protecţie (13, 30, 43) ; bacteriile comensale persistă în intestin în ciuda accelerării tranzitului intestinal datorită localizării lor în stratul de mucus sau prin ataşarea fermă de epiteliul intestinal (13, 43, 124) ;

— *secreţia de mucus* împiedică germenii să ajungă la nivelul mucoasei şi în acelaşi timp conţine şi coproanticorpi (88, 124).

*Agenţii infecţioşi pot depăşi şi aceste „obstacole" prin diverse mecanisme : motilitate ; capacitatea penetrării mucusuiui de pe epiteliul intestinal (ex. prin secreţia de mucinaze) ; aderarea fermă la peretele intestinal (13, 30, 43, 124).*

— *concurenţa florei intestinale comensale* (predominenţa anaerobilor — de 100 ori mai mulţi ; predominenţa coliformilor dintre aerobi şi a bacteroizilor din cei anaerobi ; număr restrîns de lactobacili ; mai abundenţi la sugar ; streptococi, stafilococi), constituie un alt mecanism de apărare al gazdei (13, 30, 43). Astfel flora intestinală normală competiţionează cu agenţii infecţioşi ingeraţi, pentru locurile de combinare (receptori) de pe suprafaţa mucoasei intestinale şi pentru materialul nutritiv (13, 30, 43) ; eliberează cataboliţi (ex. acizi graşi volatili cu lanţ scurt ca acidul acetic butiric, propionic) care inhibă multiplicarea unor germeni (ca Salmonelle, Shigelle) ; elaborează o serie de substanţe bactericide şi fungicide (13, 30, 43, 124).

Nu se ştie care dintre aceşti factori este mai important dar este bine dovedit că alterarea florei normale intestinale (ex. prin tratament cu antibiotice), favorizează colonizarea excesivă cu diferiţi germeni, măreşte susceptibilitatea la infecţie şi instalarea unei diarei acute infecţioase (13, 124).

b) *Factori locali imunologici,* au, de asemenea, rol important în protecţia mucoasei intestinale atît împotriva florei locale cît şi a celei „patogene" precum şi împotriva „produselor" acestor germeni.

— Astfel, *anticorpii IgA secretori* conferă o protecţie antibacteriană prin (90, 147, 151) :

— acţiune directă, asupra bacteriilor, care duce la imobilizare, aglutinare, prevenirea aderenţei lor la mucoasă, sau prevenirea penetrării lor în epiteliul mucoasei intestinale ;



Scanned with OKEN Scanner

— „combinare" cu produse bacteriene (ca toxine şi enzime) pe care le inactivează favorizînd astfel distrucţia lor prin enzime proteolitice (90, 147, 151).

Nu sînt dovezi sigure că IgA secretorii ar avea un rol bactericid semnificativ (90, 94, 151).

— *Mecanismele imunologice celular-mediate,* deşi mai puţin cunoscute, în acest caz, au şi ele un rol împotriva invaziei mucoasei intestinale de către bacterii (90, 94, 147, 151).

c) *Factori generali.* Dintre aceştia amintim doar : vîrsta, starea nutriţională, bolile concomitente sau de fond (13, 43, 124).

Ei intervin semnificativ în determinarea modalităţii de răspuns a macroorganismului la agresiunea microbiană.

3. **Ataşarea (aderenţa) la mucoasa intestinală şi secreţia de enterotoxine sau/şi invazia mucoasei.** Pentru a induce diareea acută infecţioasă agenţii patogeni care au depăşit obstacolele amintite la punctele 1 şi 2 trebuie să aibă, în primul rînd, capacitatea de a se ataşa sau de a adera la mucoasa intestinală (13, 43, 124). Aceasta este un caracter de virulenţă şi patogenitate unanim admis — pentru majoritatea agenţilor infecţioşi — şi a fost intens investigat în ultima vreme (4, 26, 28, 31, 76, 86, 87, 88, 91, 112, 113, 138, 178, 181).

Dezvoltarea bolii clinice (apariţia şi caracteristicele ei) depinde de capacitatea germenilor de a produce enterotoxine, citotoxine sau de a invada sau penetra mucoasa intestinală (13, 43, 75).

În cazul ingerării unor toxine preformate în alimente (ex. toxiinfecţia alimentară stafilococică, botulinică) sau a unor metaboliţi toxici bacterieni, pentru producerea bolii clinice este de asemenea necesară prezenţa acestora la nivelul mucoasei intestinale (cel puţin pentru a fi absorbite dacă nu acţionează aici) şi deci a depăşirii tuturor mecanismelor de apărare întîlnite pînă la acest nivel (124).

Tipurile principale de interacţiune dintre agenţii patogeni şi tractul intestinal au fost schematic împărţite în 3 categorii de către Savage (citat la 43).

Aceste 3 modalităţi de „comportament" patogenic nu sînt mutual exclusive ; comportamentul germenilor se poate modifica în anumite circumstanţe şi aceeaşi specie microbiană poate avea mai multe modalităţi patogenice (13, 43, 75, 124).

Tipurile principale de diarei acute infecţioase sînt redate în tabelul III (după 13, 43, 124, 146).

Aceste date de patogenie sînt prezentate schematic şi în figura 1, adaptată după Cascio (31).

Delimitarea acestor trei tipuri sau „modalităţi" patogenice principale, deşi pare relativ simplă, corelează cu aspectele clinice, de diagnostic şi mai ales cu măsurile terapeutice.

Astfel, *tipul I* realizează aspectul clinic de gastroenterită acută cu scaune apoase, abundente şi cu vărsături, care duc la deshidratare acută ;



Scanned with OKEN Scanner

febra este puţin importantă ; absenţa invaziei mucoasei intestinale se probează prin lipsa leucocitelor în scaunul diareic (4, 13, 30, 43, 75, 86, 124).

În *tipul II* de diaree acută infecţioasă, aspectul este de sindrom dizenteric caracterizat prin dureri abdominale, scaune afecaloide, muco-

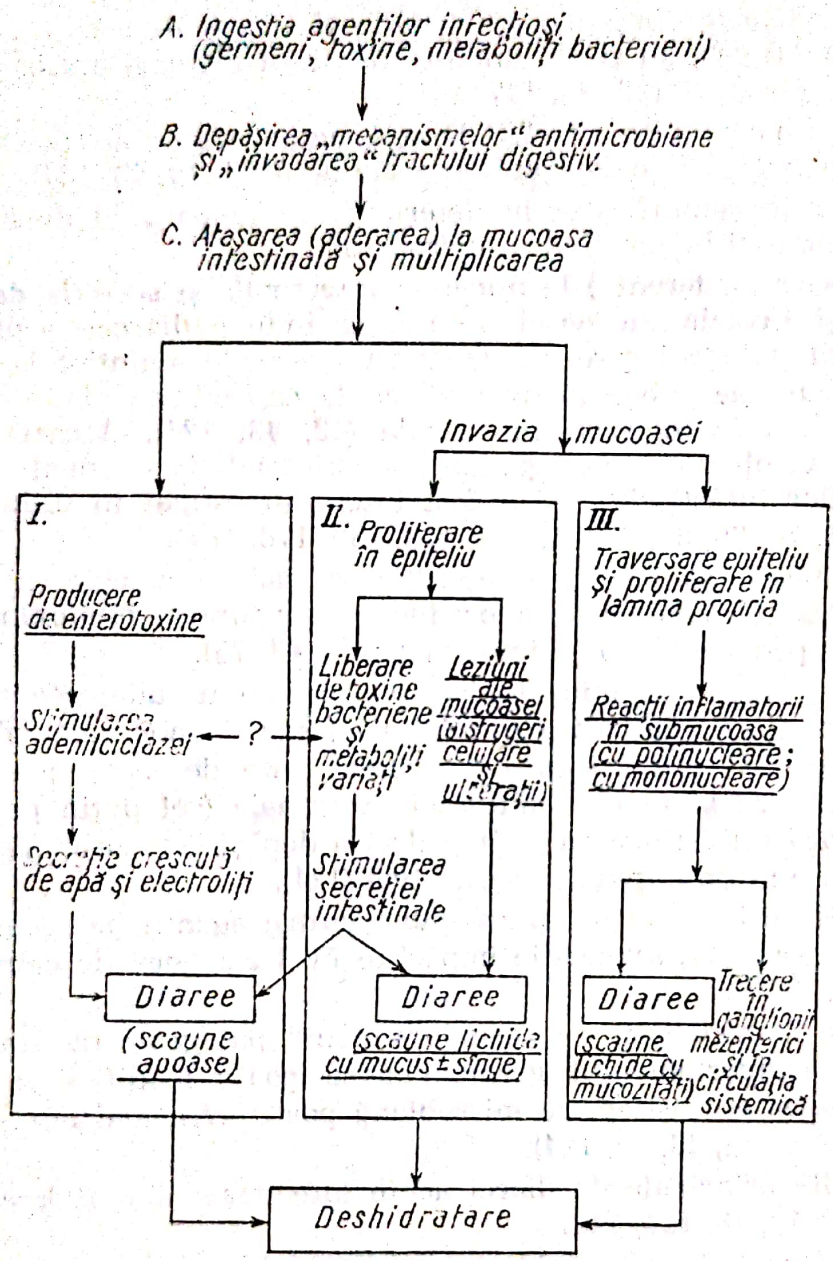


*Fig. 1* — Mecanisme patogenice în diarei acute infecţioase.

piosanghinolente, febră moderată ; invazia mucoasei este atestată de prezenţa a numeroase leucocite polinucleare în scaun (4, 8, 13, 30, 43, 75, 124).

În *tipul III* de îmbolnăvire, tabloul clinic este variabil dar cel mai adesea bolnavul este febril ; în febra tifoidă se evidenţiază, în scaun,

*TABEL III*

TIPURI PRINCIPALE DE DIAREI ACUTE INFECȚIOASE

| Tipul de infecție | Mecanism patogenic | Agenți patogeni |
|---|---|---|
| *I.* Atașare superficială de mucoasă fără penetrarea sau invazia acesteia | Producerea de enterotoxine | V. Cholerae *<br>E. coli enterotoxigeni |
| *II.* Atașarea de mucoasă, penetrare și multiplicare intraepitelială | Distrugeri celulare și ulcerații ale mucoasei | Shigella*<br>E. coli invaziv<br>Unele salmonelle<br>Campylobacter<br>Virusuri |
| *III.* Atașarea de mucoasă, traversarea epiteliului fără distrucția mucoasei și proliferare în lamina propria | Reacții inflamatorii de tip mono- sau polinuclear. Eventual diseminare sistemică | Salm. typhi*<br>Alte salmonelle*<br>Unele tipuri de E. coli<br>Y. enterocolitica |

* Agentul reprezentativ al tipului respectiv de diaree acută infecțioasă.

leucocite mononucleare pe cînd în salmonelozele netifoidice se pun în evidență polinucleare (dar în procente variabile și în cantitate mai puțin importantă decît în tipul II de diaree infecțioasă) (4, 13, 30, 43, 124).

*Entitățile clinico-etiologice reprezentative* pentru aceste trei tipuri patogenice *sînt : holera* pentru tipul I ; *dizenteria shigellozică* pentru tipul II ; *diareile acute determinate de* Salmonella (prezentate la toxiinfecții alimentare) pentru tipul III. În cuprinsul lucrării vor fi detailate aspectele patogenice care vor constitui „modelele" de referință pentru alte entități clinico-etiologice cu *mecanisme patogenice intricate.*

În ceea ce privește un alt tip de diarei acute infecțioase și anume *toxiinfecțiile alimentare* (T.I.A.) acestea pot fi produse prin ingestia fie a unor *toxine* preformate în alimente (ca în toxiinfecția stafilococică), fie a unor *cantități mari de bacterii* care se vor multiplica limitat în intestin înainte de a produce boala clinică (13, 43, 124). Patogenia acestui din urmă tip de toxiinfecție alimentară nu este încă suficient clarificată dar probabil se produc toxine cu acțiune locală și/sau sistemică (124, 203).

Tipurile principale de T.I.A. sînt rezumate în tabelul IV (după 124).

*TABEL IV*

TIPURI PRINCIPALE DE TOXIINFECȚII ALIMENTARE

| Tip | Agenți etiologici | Mecanism patogenic |
|---|---|---|
| *I.* Ingestia toxinei preformate în aliment | Staphylococcus aureus | Enterotoxina absorbită din intestin acționează pe centrul vomei. |
| | Clostridium botulinum | Neurotoxină puternică absorbită din intestin. |
| *II.* Ingestia unei cantități mari de germeni ($>10^6$) cu alimente | Clostridium perfringens | Multiplicare limitată și producerea unei enterotoxine. |
| | Salmonella | Multiplicare limitată ; efecte locale și sistemice ; uneori atingeri epiteliale. |

# 3.
# principii generale și mijloace de diagnostic

A. **Elaborarea diagnosticului** într-un caz cu diaree acută trebuie să țină seama de următoarele *principii generale* (13, 30, 86) :

1. *Stabilirea diagnosticului de boală,* a *formei clinice,* precum și a *particularităților epidemiologice.*

În acest scop trebuiesc apreciate următoarele (30, 86, 180, 187) :

*a)* Segmentul tubului digestiv predominent afectat : gastrită, gastroenterită, enterocolită, rectocolită.

*b)* Forma clinică (ușoară, medie, severă) avînd în vedere : gradul de deshidratare ; felul și importanța pierderilor electrolitice ; tulburările echilibrului acido-bazic ; afectarea altor organe sau sisteme : insuficiență circulatorie acută, insuficiență renală acută, manifestări din partea sistemului nervos central etc.

*c)* Aspectele particulare clinico-biologice ale bolnavului : vîrstă și stare fiziologică ; starea de nutriție ; boli concomitente sau de fond ; tratamente anterioare sau în curs.

*d)* Particularitățile epidemiologice : toxiinfecția alimentară (caz izolat, focar colectiv), dizenterie sau sindrom dizenteriform (caz unic sau focar colectiv), holeră sau diaree holeriformă, gastroenterită în focar epidemic fără legătură cu alimentația, diaree a călătorilor etc.

2. *Aprecierea tipului patogenic predominent :* tipul *toxinic* (tipul I), „holeriform" sau tipul *invaziv* (tipul II) shigellozic, în diareile acute ; tipul *toxic* (stafilococic, botulinic) sau tipul *infecțios* (salmonelozic, Cl. perfringens) în toxiinfecțiile alimentare.

Importanța practică a celor subliniate mai sus este esențială atît pentru tratamentul și recuperarea bolnavului cît și pentru inițierea unor măsuri epidemiologice adecvate (30, 86).

3. *Stabilirea sau suspicionarea (rațională) a etiologiei* (30, 86, 180).

Stabilirea diagnosticului etiologic în diareile acute infecțioase, cu mijloacele actuale ale laboratoarelor obișnuite, nu este posibilă (din nefericire) decît în 25—30% din cazuri (165, 180).

Folosirea unor tehnici mai deosebite permite diagnosticul etiologic în 50—60% din cazuri, iar cu tehnicile de „vîrf", din cercetare, se poate ajunge la un diagnostic etiologic în 80% din diareile acute infecțioase (189).



Scanned with OKEN Scanner

În funcţie de datele clinice şi paraclinice, investigaţiile vor fi orientate spre evidenţierea sau izolarea agenţilor etiologici mai probabili în cazurile respective, fără a se neglija şi alte etiologii infecţioase mai rare (24, 30, 38, 39, 42, 51, 52, 62, 63, 66, 77, 78, 79, 82, 85, 102).

Odată evidenţiat şi izolat un agent infecţios se apreciază, în funcţie de datele cunoscute de etiopatogenie, dacă acesta poate fi considerat sigur sau numai probabil agentul cauzal. Astfel evidenţierea sau/şi izolarea vibrionului holeric, a Shigellelor, a Salmonellelor, a vibrionului parahemolytic, trofozoiţilor de E. histolytica, sînt considerate suficiente pentru implicare etiologică (13, 30, 68, 86).

Evidenţierea enterotoxinei stafilococice (şi a stafilococilor) în alimente, în lichid de vărsătură, evidenţierea şi izolarea în concentraţii mari ($>10^6$ g fecale) a altor germeni (B. cereus, Cl. perfringens etc.), sînt de asemenea suficiente pentru stabilirea diagnosticului etiologic în toxiinfecţii alimentare (5, 86, 203).

Pentru alţi germeni (şi ne referim în special la E. coli) este necesar să se dovedească unele din „calităţile" patogenice cunoscute, pentru a-i implica cu certitudine ca agenţi etiologici (43, 76, 83, 178, 411).

Pentru bacterii este necesar să se testeze sensibilitatea acestora la antibiotice cu potenţial de utilizare în tratament (30, 46).

În cursul elaborării diagnosticului etiologic se va ţine seama şi de alte afecţiuni diareice care pot fi cauza sau pot fi asociate bolii diareice actuale.

Dintre aceste cauze, neinfecţioase, de diarei amintim (12, 15, 30, 43, 49, 67, 68, 70, 72, 78, 126, 180) :

— *tratamente medicamentoase :*

*a.* După administrare de antibiotice (clindamicină, lincomicină, ampicilină, tetracicline, neomicină etc.) ; deseori aceste diarei au o cauză infecţioasă (Cl. difficile şi toxina sa ; mai rar, şi chestionabil, staphilococcus aureus).

*b.* După alte substanţe medicamentoase : laxative şi purgative, lactuloză, coleretice (ex. sorbitol), colestiramină şi cholestipol, warfarină, derivaţi iodaţi, anticoncepţionale, colchicină, methformină, tiroidiene de sinteză, betablocante, antimetaboliţi etc. ;

— *aport excesiv de alimente şi lichide ;*

— *alergie alimentară ;*

— *afecţiuni sau intervenţii chirurgicale abdominale :* apendicită acută, sarcină ectopică ruptă ; gastrectomie, gastroenteroanastomoze, rezecţii intestinale, by-pass chirurgical, fistule digestive, pancreatectomie, vagotomie, simpatectomie etc. ;

— *boli inflamatorii digestive :* rectocolita ulcerohemoragică, boala Crohn, jejunoileita nespecifică, diverticulita, polipoza rectocolică, boala Whipple (probabil de cauză infecţioasă), pancreatita cronică ;

— *afecţiuni tumorale (benigne sau maligne)* ale tractului digestiv : carcinoid (prin exces de serotonină), sarcoame şi adenocarcinoame cu diferite localizări, tumori viloase intestinale, tumori pancreatice (neoplasm, insulinom, boala Verner-Morrison), sindrom Zollinger-Ellison ;

— *sindrom de malabsorbţie :* sprue tropical (des asociere cu infestaţie cu Giardia sau Strongyloides), boala celiacă, malabsorbţie după tratamente prelungite cu neomicină sau polimixină B etc. ;

— *deficienţe enzimatice intestinale şi deficienţe imunologice :* deficit de dizaharizidaze ; carenţa de IgA, carenţe imunitare globale ;

— *afecţiuni vasculare :* infarct mezenteric, colită ischemică, limfangiectazii primare (boala Waldmann) sau secundare (hipertensiune în sistemul port sau în limfaticele intestinale) etc. ;

— *boli imunohematologice :* boala lanţurilor grele, boala Hodgkin, imunoblastom etc. ;



Scanned with OKEN Scanner

— *tulburări endocrine:* hipertiroidism ; neoplasmul cu celule clare al tiroidei etc. ;
— *tulburări neurologice:* neuropatia diabetică, amiloidică etc. ;
— *tulburări digestive funcționale:* psihosomatice, colonopatie funcțională (colon iritabil) etc. :
— etc.

B. **Mijloace de diagnostic.**

1. *Clinice.*

a. *Anamneza,* trebuie să stabilească următoarele (30, 46, 86, 180) :
— *modalitatea de debut* a bolii actuale (debut brusc, insidios etc.) ;
— *simptoame și semne :* prezența, intensitatea și frecvența greșturilor, vărsăturilor și a scaunelor diareice (predominența vărsăturilor sau a diareei) ; dureri abdominale (localizare, intensitate, evoluție) ; tenesme rectale ; distensie abdominală, flatulență ; febra ; senzația de sete, de lipotimie etc. ;
— *aspectul vărsăturilor și al scaunului diareic* (apos, „apă de orez", mucopiosanghinolent afecaloid, fecaloid verzui etc.) ;
— *volumul vărsăturilor și scaunelor diareice* — pînă în momentul examinării ;
— *existența unor tratamente sau boli de fond sau concomitente* etc.

b. *Examenul clinic al bolnavului* (minuțios, complet) trebuie să aibă în vedere (30, 46, 86, 180) :
— cîntărirea sau cel puțin evaluarea greutății corporale anterioare ;
— determinarea tensiunii arteriale, pulsului, diurezei, turgorului cutanat și căutarea semnelor de deshidratare ; apoi pe baza acestora, *aprecierea gradului de deshidratare* (vezi cap. Obiective și modalități generale de terapie) ;
— prezența eventuală a simptomelor și semnelor de acidoză, hipopotasemie, insuficiență circulatorie acută, insuficiență renală, toxemie, diseminare sistemică a infecției.

În cursul examenului clinic trebuie făcută diferențierea față de „iritația" meningiană (cînd tabloul clinic este dominat de vărsături), de „iritația" peritoneală generalizată sau localizată (abdomen acut chirurgical ; sarcină ectopică ruptă etc.), etc.

2. *Ancheta epidemiologică* va trebui să stabilească, printre altele, următoarele (30, 194, 203) :
— este un caz izolat sau sînt cazuri multiple : în familie, la locul de muncă, în colectivitate, în unități de alimentație publică, în locuri de recreere (consum de alimente, apă, scăldat) etc. ;
— sursa probabilă de infecție și modalitatea posibilă de transmitere a infecției : alimente contaminate sau probabil implicate (identificare, reținere, investigare) ; apă de băut ; scăldat ; contact cu alte cazuri etc. ;
— numărul persoanelor care au consumat același aliment sau au frecventat aceleași locuri de alimentație sau de recreere și numărul persoanelor afectate ;
— contacții bolnavului (în familie, în colectivitate) și starea sănătății acestora ;
— călătorii în zone endemice sau epidemice (în special zone tropicale și subtropicale) de diarei acute infecțioase ;



Scanned with OKEN Scanner

— receptivitatea bolnavului la infecţia în cauză etc.

3. *Metode de laborator*

a. *Examenul coprocitologic şi bacterioscopia directă* a scaunului sînt examene de orientare imediată, de încadrare patogenică şi uneori chiar de diagnostic etiologic (13, 23, 30, 78, 86, 141, 165, 180). Se fac pe fragmente (porţiuni cu conţinut patologic : mucus, sînge, puroi) de scaun emis proaspăt sau de eşantioane rectale recoltate cu tamponul (tampon cu vată ca cel pentru recoltatul exsudatului faringian) sau cu o sondă Nélaton (23, 30, 180).

*Examenul coprocitologic* se face pentru determinarea prezenţei, abundenţei şi tipului de leucocite în scaun.

Pentru aceasta, pe o lamă microscopică curată se aplică o porţiune mică din scaunul diareic (din zone cu conţinut patologic) sau din materialul recoltat cu tamponul (23, 30, 141, 180).

Peste aceasta se adaugă două picături (un volum dublu faţă de eşantionul de scaun) de soluţie de albastru de metilen Löffler (folosit şi la numărătoarea de reticulocite) (23, 30, 180). Soluţia de albastru de metilen Löffler se prepară astfel : 0,3 g albastru de metilen se solubilizează în 30 ml alcool etilic şi se adaugă la 100 ml soluţie de 0,01% de hidroxid de potasiu (23, 141, 180).

Eşantionul de scaun cu soluţia de albastru de metilen se acoperă cu o lamelă (23, 30, 180). Se examinează la microscop cu obiectiv mare (×40) după 2—3 minute ; dacă nu se poate examina imediat, preparatul poate fi păstrat 24 de ore într-o cameră umedă (ex. o placă petri pe fundul căreia este o hîrtie de filtru îmbibată cu apă) (23, 30, 180).

Absenţa leucocitelor în preparat indică o etiologie nespecifică, toxinică, virală sau parazitară (23, 30, 180). Prezenţa leucocitelor cu predominenţa mononuclearelor sugerează o febră tifoidă (23, 30).

Prezenţa abundentă de polinucleare atestă o afectare colitică cu disrupţie a mucoasei intestinale şi sugerează o cauză baeteriană (cu germeni invazivi) a diareei infecţioase : Shigella, E. coli invaziv, Yersinia enterocolitica, unele Salmonelle, Campylobacter etc. (23. 30, 180). Leucocitele şi polinuclearele pot fi prezente, însă, în scaun şi în alte afecţiuni inflamatorii ale mucoasei intestinale (ex. în rectocolita ulcerohemoragică sînt prezente leucocite polinucleare şi eozinofile) (23, 30, 180).

*Examenele de bacterioscopie directă* evidenţiază prezenţa şi felul germenilor putînd fi uneori suficiente sau indispensabile (ex. enterocolita stafilococică) pentru diagnosticul etiologic (23, 30, 86, 165).

Astfel :

— pe frotiuri native, necolorate, la un microscop cu cîmp întunecat, se poate evidenţia prezenţa vibrionilor : bacili cu aspect de virgulă şi cu motilitate rapidă (111, 143, 165, 215) ;

— pe frotiuri colorate cu albastru de metilen se pot evidenţia levuri, tip Candida (30) ;

— pe frotiuri colorate Gram, se pot evidenţia coci gram pozitivi care predomină în flora fecală respectivă (în enterocolita stafilococică) etc. (30, 165, 180).

b. *Coprocultura.* Materialul pentru coprocultură se poate recolta din scaunul emis spontan în recipiente sterilizate (dar care să nu aibă „inhibitori" ai creşterii bacteriene : ex. urme de detergenţi) sau se poate recolta cu tamponul de vată sau cu o sondă Nélaton (30, 111, 165).



Scanned with OKEN Scanner

Materialul respectiv (recoltat din porţiuni diferite, cu conţinut patologic) este introdus în coprocultoare de sticlă (sterilizate, fără inhibitori ai creşterii bacteriene) sau de plastic (de unică întrebuinţare) ; cantitatea minimă este de 5 g sau, în cazul scaunului lichid, pînă la 1/2 din volumul coprocultorului (22, 33, 165).

Dacă prelucrarea, mai departe, a materialului patologic nu poate avea loc în decurs de 2 ore, se vor face recoltări care vor fi introduse în medii conservante : ex. Cary-Blair, soluţie salină glicerinată tamponată etc. (22, 33, 165).

La laborator se vor face însămînţări pe medii selective sau/şi de îmbogăţire (30, 86, 111, 165). Felul mediilor de cultură pe care se vor face însămînţările, sînt alese de către laboratorul respectiv, dar clinicianul (în baza datelor epidemiologice, clinice, paraclinice) va indica etiologiile probabile.

Modul de însămînţare, mediile de cultură, modul de examinare şi identificare etc. sînt descrise în cărţile şi lucrările de specialitate (22, 33, 111, 165).

Interpretarea coproculturii va fi făcută în funcţie de : izolarea unuia sau a mai multor germeni patogeni cunoscuţi ; a unor germeni mai rari în etiologia diareilor, dar în cantităţi deosebit de mari ($>10^6$/gram de fecale) etc. (111, 165).

*Interpretarea coproculturii trebuie să fie rezultatul colaborării dintre clinician şi medicul de laborator clinic* (111, 165).

După izolarea unei tulpini bacteriene se va testa sensibilitatea acesteia la antibiotice (46, 111, 165). Tulpina respectivă va fi păstrată pentru eventuale alte examinări bacteriologice (serotip, tip fagic, producere de toxină, calitate invazivă, citotoxicitate etc.) sau determinări de niveluri antimicrobiene etc. (30, 46, 111, 165).

c. *Examenul lichidului de vărsătură.* Va fi efectuat întotdeauna, deoarece, în multe cazuri, diagnosticul etiologic poate fi stabilit doar prin acest examen (30, 165).

Se vor face frotiuri native (prezenţa de germeni, de larve de Strongyloides), frotiuri colorate (prezenţa germenilor; ex. Staphilococcus), culturi (pentru stafilococ, Salmonella, B. cereus etc.), teste pentru prezenţa de enterotoxine (stafilococică, botulinică etc.) (30, 86, 111, 165, 180).

d. *Demonstrarea unor acţiuni, proprietăţi sau „calităţi" patogene a unor tulpini bacteriene izolate din scaun.*

Dintre acţiunile, proprietăţile sau „calităţile" patogene ale bacteriilor implicate ca agenţi etiologici în diarei acute infecţioase se pot cerceta :

— *aderenţa pe diferite substraturi :* ex. pe celule He La, celule monostrat HFI etc. (ex. pentru Vibrio parahaemolyticus, E. coli etc.) (28) ;

— *invazivitatea :* testul Serény (inoculare pe corneea de cobai) : Shigella, E. coli invaziv, Y. enterocolitica, Campylobacter ; incubare in vitro în culturi de celule epiteliale umane : He La, HEp-2 (pentru aceiaşi germeni sau pentru alţii izolaţi de la bolnavii cu diarei de tip dizenteriform) (25, 29, 63, 117) ;

— *producerea de enterotoxine* (53, 86, 104, 162, 173, 196) :



Scanned with OKEN Scanner

— enterotoxine termolabile (LT) : ansa ileală ligaturată de iepure (debut lent al activității) ; inoculare la șoricelul sugar, în culturi sau miniculturi de celule adrenale tumorale Y.1, de șoarece ; în culturi de celule ovariene de hamster chinezesc, de celule timocitare de șoarece etc. ;

— enterotoxine termostabile (ST) : ansa ileală ligaturată de iepure (debut rapid al activității) ; inoculare la șoricel sugar etc. ;

— *producerea de citotoxine :* inoculare pe diferite substraturi de culturi celulare : HEp-2, He La etc. (111, 214).

e. *Examene parazitologice.* Sînt necesare în multe cazuri, în funcție de aspectele epidemiologice (mai ales), clinice (sugestive) și paraclinice, sau cînd examinările bacteriologice au rămas negative.

— *Examenul coproparazitologic.* Materialul pentru examinare va fi recoltat similar celui pentru coprocultură, dar cantitatea va fi mai mare (111, 140).

Examenul coproparazitologic constă din examenul macroscopic, examen microscopic (pe preparat proaspăt necolorat, pe preparate colorate cu albastru de metilen, sau Lugol, sau Lugol-tricrom) (111, 140).

Examenul microscopic poate fi făcut pe produsul recoltat ca atare sau mai bine folosind metoda Kato-Miura (permite examinarea unei cantități mai mari de material și respectiv o clarificare a preparatului) sau, cînd este cazul, după o prealabilă concentrare (ex. M.I.F.) (140).

În unele cazuri se vor face și culturi cum ar fi : pentru amoebe (pe mediul Löffler, metoda Simici) ; pentru Strongyloides stercoralis (pe cărbune vegetal, metoda Ho Thi Sang — Dăncescu) (140).

Odată cu trimiterea materialului pentru examen coproparazitologic, clinicianul va indica parazitologului și etiologiile probabile (ex. Giardia, Entamoeba histolytica, Strongyloides, Schistosoma mansoni etc.) (111, 140).

Tehnicile examenului coproparazitologic se găsesc în lucrări de specialitate (111, 140).

— *Examenul parazitologic al bilei.* Este indicat atunci cînd există suspiciunea de Giardiază sau de Strongyloidoză iar examenele coproparazitologice au fost negative (30, 111, 140).

f. *Hemocultura.* Este necesar a fi efectuată la bolnavii cu febră înaltă, cu aspect clinic infecțios al bolii, cu prezența de leucocite în fecale (caracterul invaziv al bolii), în special cînd vîrsta sau unele boli asociate sau de fond indică un risc crescut de bacteriemie (30, 86, 180).

Pot fi astfel depistate bacteriemii în cadrul infecțiilor cu Salmonella, E. coli, Campylobacter și în rare cazuri în infecții cu Yersinia enterocolitica, Aeromonas și cu alți germeni ; extrem de rar apar bacteriemii și în Shigelloze (14, 30, 86, 180).

g. *Examinări la microscopul electronic și imunoelectronomicroscopia.* Prin aceste tehnici se pot evidenția în scaunul bolnavilor particule virale (ex. asemănătoare parvovirusurilor, rotavirusuri, adenovirusuri) sau, respectiv, agregate (prin anticorpi) de particule virale (199, 209).

De asemenea la microscopul electronic pot fi examinate și fragmente de țesut (mucoasă intestinală) recoltate prin biopsie (199, 209).

h. *Examenul microbiologic și toxicologic al alimentului contaminat sau probabil incriminat* în etiologia unei toxiinfecții alimentare.



Scanned with OKEN Scanner

Este întotdeauna necesar în cazul unei toxiinfecții alimentare (30, 86, 203).

Examenul vizează depistarea : prezenței și abundenței unor germeni (Staphylococcus, Salmonella, E. coli, Shigella, Campylobacter, B. cereus, Vibrio parahaemolyticus, etc.) ; prezenței și tipului unor enterotoxine (stafilococice, clostridiene, botulinice etc.) ; prezenței unor metaboliți toxici bacterieni (concomitent cu prezența bacteriilor respective contaminante) sau prezenței unor substanțe toxice etc. (30, 194, 203, 207).

i. *Detectarea enterotoxinelor în produse patologice (scaun, lichid de vărsătură) sau/și în sîngele bolnavului.* Numeroase tehnici sînt folosite, actualmente, în raport cu etiologia și tipul de investigație (diagnostic uzual, diagnostic în izbucnire epidemică, cercetare etc.) :

— teste imunologice (ex. difuziune în gel de agar pentru enterotoxina stafilococică) (111, 124) ;

— inoculări la animale de laborator : la hamster (toxina Cl. difficile) ; pisică (enterotoxină stafilococică) ; cobai, șoareci etc. (59, 111) ;

— tehnici colorimetrice pe culturi de celule (ex. detectarea colorimetrică a toxinei termolabile de V. cholerae și E. coli pe linii de celule limfosarcomatoase de șoarece — S. 49 (162) ;

— tehnici radioimune (R.I.A.) și imunoenzimatice (ELISA) (35, 36, 111).

j. *Detectarea anticorpilor specifici.*

— *Examene serologice* (prin imunofluorescență, reacții de aglutinare, de hemaglutinare pasivă etc.) sînt uneori necesare pentru diagnostic (ex. salmoneloze „tifoidice", amoebiază, schistosomiază) (37, 111, 216).

De asemenea, dar prin tehnici mai fine, ca tehnicile radioimune (R.I.A.) sau imunoenzimatice (ELISA) este posibilă demonstrarea unui titru diagnostic (în special cînd se evidențiază o creștere semnificativă în dinamică) de anticorpi specifici pentru rotavirusuri, E. coli enterotoxic etc. (13, 190, 209).

— *Evidențierea anticorpilor specifici în fecale* (coproanticorpi) este dificilă și constituie deocamdată o tehnică de cercetare (ex. detectarea coproantitoxinelor față de E. coli) (90, 147).

k. *Examene de laborator* pentru *diagnosticul tulburărilor fiziopatologice, bolilor de fond sau asociate.*

— *Examene nespecifice de laborator.* Este indicat ca la majoritatea bolnavilor internați să se efectueze : hemoleucograma (număr de leucocite, formulă leucocitară, hemoglobină, hematocrit) ; creatinină serică și ureea sanguină ; glicemie ; examenul sumar de urină (30, 86). În formele mai severe de boală sau în funcție de situația clinică vor trebui (uneori repetat) determinate : ionograma serică și urinară și echilibrul acido-bazic (30, 86, 159).

— *Examene de laborator specifice* vor fi indicate și efectuate în funcție de situația clinică.

4. *Examene paraclinice.*

a) *Tactul rectal* constituie o examinare care trebuie să fie curent efectuată în caz de diaree sanghinolentă, diaree prelungită sau/și cînd



Scanned with OKEN Scanner

există suspiciunea de neoplasm rectal, hemoroizi, tromboflebită hemoroidală, rectită supurată, fisură anală, invaginație intestinală la sugar etc. (30, 86, 130).

b) *Rectoscopia* se efectuează selectiv, în funcție de situația clinică, clinicoepidemiologică (ex. suspiciune de amoebiază), în diarei prelungite și/sau repetate (30, 86, 180). Prin acest examen se depistează peste 90% din cancerele rectale și numai acest fapt este suficient pentru a sublinia importanța acestei examinări (30). De asemenea rectoscopia ajută la afirmarea diagnosticului de rectocolită ulcerohemoragică (30, 180).

Datele de rectoscopie sînt relativ puțin specifice pentru dizenteria bacilară ; sînt mai sugestive pentru schistosomiaza intestinală (Schistosoma mansoni), pentru dizenteria amoebiană și pentru colita pseudomembranoasă (30, 180, 216).

Cu ocazia examinării rectoscopice se pot face recoltări de material patologic pentru culturi bacteriologice și examene parazitologice ; de asemenea se pot face biopsii pentru examene histologice (ex. pentru diagnosticul : schistosomiazei cu Sch. mansoni ; colitei pseudomembranoase ; amibiazei etc.) ; pentru examinări imunologice (prin imunofluorescență, imunoelectronomicroscopie) etc. (30, 86, 111, 180, 216).

c) *Radioscopia gastrointestinală și irigoscopia* sînt necesare uneori în caz de durată mai prelungită a unei diarei și pentru diagnosticul diferențial cu alte afecțiuni : intestinale inflamatorii (colită ulceroasă, boală Crohn), infecțioase cronice (tuberculoză intestinală), polipoză, diverticuloză etc. (30, 67, 86, 180).

d) *Explorarea endoscopică* (fibrooptică) a intestinului.

În rare cazuri de diagnostic, și în unități specializate se fac astfel de investigații (30, 67, 86, 180).

Pe lîngă explorarea respectivă se pot face și biopsii elective pentru examinări histologice, histochimice, imunologice etc. (30, 67, 86).

*În practica clinică obișnuită și în ambulator, nu sînt necesare toate aceste investigații.*

*Multe dintre ele sînt doar de domeniul cercetării și chiar nu pot fi efectuate decît în cîteva laboratoare specializate ; contribuie însă la progresul cunoașterii etiologiei și patogeniei diareilor acute infecțioase.*



Scanned with OKEN Scanner

# 4.
# obiective și modalități generale de terapie

Obiectivele, principalele mijloace și modalitățile generale de tratament sînt comune pentru toate diareile acute infecțioase, indiferent de etiologie (30, 46, 78).

În funcție de etiologie, mecanism patogenic implicat, formă clinică și circumstanțe epidemiologice, se impun și unele măsuri terapeutice particulare care vor fi abordate concomitent cu prezentarea entităților clinico-etiologice respective (30, 46, 78).

În fața unui bolnav cu diaree acută (probabil infecțioasă) este necesar, în primul rînd, să se aprecieze oportunitatea internării în spital sau posibilitatea unui tratament ambulatoriu.

Decizia cu privire la oportunitatea internării trebuie luată în funcție de următoarele considerente (30, 46, 78, 180) :

a) *suspiciunea etiologică* și în legătură cu aceasta *riscul transmiterii în colectivitate :* în țara noastră, conform legislației antiepidemice în vigoare, dintre diareile acute infecțioase se internează bolnavii și suspecții de holeră și dizenterie acută ;

b) *forma clinică și potențialul de evoluție* (grad de deshidratare ; simptome și semne de toxicitate, sau de diseminare sistemică a infecției ; importanța și durata febrei etc.) ;

c) *particularitățile „biologice" ale bolnavului, vîrstă* (sugari, copii mici, vîrstnici) și existența unor *boli de fond* (diabet, insuficiență renală cronică, insuficiență cardiacă, deficiențe imunitare, drepanocitoză etc.) ;

Persoanele cărora li s-a recomandat un tratament ambulatoriu, trebuie să fie bine supravegheate, reevaluate și eventual internate, cînd situația clinică, bacteriologică sau epidemiologică se modifică (46, 180).

În cazul în care bolnavul primea un tratament medicamentos (ex. cu lincomicină, clindamicină, ampicilină etc.) care ar fi putut favoriza instalarea unei diarei acute cu caracter infecțios, este necesară întreruperea promptă a tratamentului respectiv (30, 46, 67, 78).

Indiferent dacă bolnavul va primi tratamentul în spital sau ambulatoriu, *obiectivele tratamentului* sînt aceleași și anume (30, 46, 67, 78, 86) :

1. *Obiectivul terapeutic fundamental :* restabilirea și menținerea echilibrului hidroelectrolitic și acidobazic.



Scanned with OKEN Scanner

2. Influenţarea (eventuală) mecanismelor patogene : *tratament patogenic.*

3. Vindecarea sau atenuarea procesului infecţios (cînd este cazul) : *tratament etiologic.*

4. Combaterea simptomelor principale : *tratament simptomatic.*

*Mijloace şi modalităţi generale de terapie*

*REPAUSUL* — este indicat în toate cazurile severe de boală şi este relativ în formele clinice medii şi uşoare (30, 46, 78, 126).

Durata şi caracteristicile acestuia se apreciază în funcţie de : starea generală, intensitatea tulburărilor digestive, gradul dezechilibrului hidroelectrolitic, starea funcţională a altor organe şi sisteme, vîrstă, particularităţi biologice etc. (30, 46, 67, 78, 86, 126).

*DIETA* — urmăreşte atît „menajarea" tubului digestiv afectat de boală, dar şi aportul de apă, electroliţi, substanţe nutritive, calorii (30, 46).

În primele 24 de ore (şi uneori 48 de ore) dieta va fi predominant hidrică şi va consta din : ceaiuri slabe (de mentă) conţinînd amestec de glucoză şi electroliţi (a se vedea paragraful cu reechilibrarea hidroelectrolitică) ; supe de zarzavat (strecurate şi sărate), supe de morcov ; zeamă de orez ; sucuri de fructe ; apă minerală (hipotonă, hiposodată, bicarbonatată) (30, 46, 78).

În continuare (şi în cazurile uşoare, la adult, chiar de la început) se adaugă : creme cu griş sau supe de carne ; orez, paste făinoase ; pîine prăjită, biscuiţi ; apoi, brînză uscată, caşcaval (cu conţinut mai redus de grăsimi), ouă fierte, carne slabă. În general după 48—72 de ore se poate trece, în majoritatea cazurilor, la un regim complet, adaptat după dorinţa şi mai ales după toleranţa bolnavului respectiv, evitîndu-se însă, cel puţin cîteva zile, după caz, următoarele : dulciurile în exces, laptele, alimentele bogate în celuloză (varză, mazăre, fasole, fructe crude) (30, 46, 78, 86).

La sugari şi copii mici dieta are unele particularităţi şi va fi aplicată după principiile verificate ale pediatrilor (30, 126).

În general se consideră administrarea unei diete hidrice sau de cruţare (cît mai puţin timp posibil), a unei alimentaţii de tranziţie (cu acţiune antidiareică) şi a unei realimentări treptate (30, 78, 86, 126).

## 1. Restabilirea şi menţinerea echilibrului hidroelectrolitic şi acidobazic

Restabilirea şi menţinerea echilibrului hidroelectrolitic şi acidobazic este obiectivul terapeutic fundamental în toate diareile acute infecţioase cu pierderi hidroelectrolitice şi tulburări importante ale echilibrului acidobazic (30, 46, 146). Chiar şi în cazurile cu pierderi lichidiene minimale, aportul adecvat de electroliţi este necesar şi eficient (78, 86, 152, 159, 189).

Prin restabilirea echilibrului hidroelectrolitic şi acidobazic în afară de corectarea efectelor fiziopatologice sînt influenţate şi unele simptome asociate : se ameliorează starea generală, cefaleea, vărsăturile etc. (46, 118, 126).

Restabilirea echilibrului hidroelectrolitic şi acidobazic este cu atît mai urgentă cu cît tulburările sînt mai mari, apar la vîrstele extreme (sugari şi copii mici, vîrstnici) sau coexistă cu unele boli de fond (diabet, ateroscleroză, cardiopatie ischemică, insuficienţă renală etc.).

Deşi etiologia şi modalităţile patogenice de inducere a dezechilibrului hidroelectrolitic pot fi diferite sau intricate, modalitatea princi-



Scanned with OKEN Scanner

pală este pierderea de lichide și electroliți, prin diaree și/sau vărsături (30, 46, 78, 86, 159). La acestea se adaugă pierderile prin perspirație insensibilă (accentuată în caz de febră), pierderile prin transpirații etc. (30, 159).

Volumul pierderilor și conținutul acestora în electroliți este variabil, în raport cu etiologia, forma clinică și segmentul tractului intestinal predominant afectat (de unde provin pierderile), vîrsta bolnavului, eventuala administrare a unui tratament corectiv sau simptomatic etc. (44, 46, 115, 126, 150, 189, 192). În cazul holerei și enteritei cu E. coli enterotoxic pierderile de lichide prin scaun sînt în general izotone cu plasma în privința sodiului ($Na^+$) și clorului ($Cl^-$), dar sînt mai ridicate în potasiu ($K^+$) și în bicarbonați ($NaHCO_3$); comparativ cu adultul, copilul pierde mai mult potasiu și mai puțini bicarbonați (vezi tabelul V). În enterocolite de alte etiologii, la copiii mai mici de 5 ani, pierderile de sodiu și clor, prin scaun sînt mai reduse (cu $\approx$ 50%) decît în holeră (150) (vezi tabelul V). În gastroenterite virale, la copii, pierderile de sodiu prin scaun sînt de $\approx$25 mEq/l, deci $\approx$1/4 din pierderile prin scaun în holeră (133, 172).

Prin vărsături se pierde mai mult clor și mai puțin potasiu (30, 159).

Pierderile de electroliți prin scaun și conținutul în electroliți al plasmei normale sînt prezentate în tabelul V (după 46, 68, 133, 143, 152, 159, 172).

*TABEL V*

**CONȚINUTUL ÎN ELECTROLIȚI (VALORI MEDII) AL PLASMEI NORMALE ȘI AL SCAUNELOR DIAREICE (HOLERĂ, ENTERITE)**

| Specimen | $Na^+$ | $K^+$ | $Cl^-$ | $HCO_3^-$ |
|---|---|---|---|---|
| Plasmă normală | 145 | 4,5 | 100 | 27 |
| Scaun diareic — holeră — adult | 135 | 15 | 100 | 45 |
| — copil (< 5 ani) | 105 | 25 | 90 | 30 |
| — enterite (copii < 5 ani) | 56 | 25 | 25 | 25 |

Pentru înlocuirea pierderilor de lichide și electroliți se folosesc cîteva *tipuri de soluții hidroelectrolitice* din care unele (iar în cazul administrării orale, toate) conțin și glucoză.

În general este bine și suficient să se dispună de o soluție corespunzătoare pentru administrare orală și una pentru adiministrare i.v. (46, 143).

*Soluțiile de electroliți* pentru administrare pe cale *intravenoasă*, pot fi, în ordine preferențială, următoarele (46, 143):

— *soluția „antidiareică"* (sau soluția „specială" pentru tratamentul diareei): se prepară prin adăugarea la 1 000 ml apă distilată, apiro-



Scanned with OKEN Scanner

genică (pro injectione) a 8 g glucoză, 4 g NaCl, 1 g KCl, 6,5 g acetat de Na sau 5,4 g lactat de Na (folosirea acetatului, care este mai stabil decît lactatul, permite o păstrare mai îndelungată a soluției, la frigider) (46, 143) ;

— *soluția Dacca* sau soluția 5, 4, 1 : se prepară prin adăugarea la 1 000 ml apă distilată (apirogenică) a 5 g NaCl, 4 g $NaHCO_3$ și 1 g KCl. La copii se suplimentează cu 10 g glucoză la litru (46, 143) ;

Soluția cu NaCl (5‰) și cu KCl (1‰) poate fi autoclavată și menținută ca atare. Bicarbonatul de sodiu se adaugă în momentul folosirii, în cantitatea necesară, dintr-o soluție concentrată, 8%. Spre exemplu : la 1 litru soluție de NaCl 5‰ și KCl 1‰ se adaugă 50 ml soluție de bicarbonat 8% (46, 143).

— *soluția Hartmann injectabilă sau soluția Ringer-lactat* este o soluție comercializată (un avantaj), furnizată în pungi de plastic, prevăzute cu perfuzoare ; poate fi păstrată (la frigider) mai mult timp. Utilizarea acestei soluții este limitată de costul ei ridicat și de necesitatea suplimentării cu glucoză (10‰) și cu potasiu (10 mEq/l) în cazul folosirii la copii (46, 143).

*Pentru administrare pe cale orală* soluțiile de electroliți trebuie să conțină și glucoză în concentrație de 2% (concentrație optimă) pentru facilitarea absorbției intestinale de apă și electroliți (133, 172). Absorbția intestinală de apă și electroliți este posibilă în aproape toate diareile acute infecțioase, la toate vîrstele (fapt demonstrat cu prisosință în practică), deoarece transportul intestinal de sodiu, mediat și glucoză, nu este afectat, sau doar în măsură redusă (46, 115, 116, 126, 133, 150, 152, 172, 189, 192, 200).

În locul glucozei se poate folosi sucroza (zahărul : mai disponibil, mai ieftin) pentru că s-a demonstrat eficiența ei în rehidratarea orală (în diareea din holeră, din infecția cu E. coli enterotoxici, în enteritele cu rotavirusuri) chiar atunci cînd există unele deficiențe ale dizaharidazelor intestinale (133, 172).

Cînd se folosește (de necesitate) sucroza, concentrația acesteia în soluție trebuie să fie de 40‰ pentru ca după hidroliza în glucoză și fructoză (prin acțiunea dizaharidazelor intestinale) să fie disponibilă 20‰ glucoză (concentrația optimă pentru favorizarea absorbției) (133, 172).

Deoarece prin folosirea sucrozei s-a constatat o corecție mai lentă a tulburărilor electrolitice și faptul că un procent mai mare de bolnavi au necesitat mai mult de 24 ore de terapie, glucoza trebuie să fie preferată sucrozei (127, 133).

Rareori (mai ales la copii cu malnutriție), poate exista o intoleranță (malabsorbție) pentru glucoză, care se poate manifesta clinic la administrarea pe cale orală a soluției de glucoză și electroliți. Aceasta se traduce prin accentuarea diareei și prin conținutul crescut în glucoză al scaunelor. Se impune, în aceste cazuri, administrarea pe cale intravenoasă a soluțiilor pentru restabilirea echilibrului hidroelectrolitic (46, 78, 86).

*Studii extensive* (unele conduse de O.M.S.) în multe țări ale lumii, au demonstrat *eficiența rehidratării pe cale orală* cu soluții de electroliți și glucoză (sau sucroză) (115, 116, 133, 152, 172, 189, 192). Administrarea soluțiilor de reechilibrare hidroelectrolitică pe cale orală a simplificat considerabil tratamentul diareilor acute infecțioase și a contribuit la scăderea apreciabilă a mortalității (143, 189). În același timp *administrarea pe cale orală este un „procedeu" mult mai eco-*



Scanned with OKEN Scanner

*nomic*, mai practic, cu mult mai accesibil și lipsit de reacțiile adverse ocazionate de administrarea pe cale intravenoasă (115, 143, 189).

Soluția recomandată de O.M.S. pentru rehidratare orală poate fi preparată adăugînd 3,5 g NaCl (o linguriță rasă), 2,5 g $NaHCO_3$ (3/4 de linguriță), 1,5 g KCl (1/3 linguriță) și 20 g glucoză (5 linguriţe) la 1 litru de apă fiartă și răcită, sau de apă potabilă, sau de ceai de mentă (115, 116, 189). Ingredientele de mai sus, cîntărite în prealabil, pot fi stocate la loc uscat, în pachețele din material plastic, din staniol sau chiar din hîrtie cerată, iar soluția se prepară zilnic (46, 143). Este preferabil ca soluția, înainte de întrebuințare, să fie ușor călduță (46, 143).

În tabelul VI este redată compoziția (în grame la litru de apă) iar în tabelul VII conținutul în electroliți (în mEq/l) și în glucoză (în mEq/l) pentru principalele soluții folosite în reechilibrarea hidroelectrolitică (46, 143, 150).

*TABEL VI*

**COMPOZIȚIA (ÎN GRAME LA 1 LITRU APĂ) A PRINCIPALELOR SOLUȚII FOLOSITE PENTRU REECHILIBRARE HIDROELECTROLITICĂ**

| I. Soluții pentru administrare i.v. | Glucoză | Clorură de sodiu | Acetat de sodiu | Bicarbonat de sodiu | Clorură de potasiu |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. Soluția ,,antidiareică'' | 8 | 4 | 6,5 sau 5,4 lactat de sodiu | — | 1 |
| 2. Soluția 5,4,1 | 10 (la copii) | 5 | — | 4 | 1 |
| II. Soluția pentru administrare orală (O.M.S.) | 20 | 3,5 | — | 2,5 | 1,5* |

* Se poate înlocui cu 2,7 g citrat de potasiu sau 2,5 g acetat de potasiu dar se va reduce bicarbonatul de sodiu la 1 g iar clorura de sodiu se va crește la 5 g.

*TABEL VII*

**CONȚINUTUL ÎN ELECTROLIȚI (ÎN mEq/l) ȘI ÎN GLUCOZĂ (mM/l) AL PRINCIPALELOR SOLUȚII PENTRU REECHILIBRARE HIDROELECTROLITICĂ**

| I. Soluții pentru administrare i.v. | $Na^+$ | $K^+$ | $Cl^-$ | $HCO_3^-$ | Glucoză |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. Soluția ,,antidiareică'' | 118 | 13 | 83 | 48 | 50 |
| 2. Soluția 5, 4, 1 | 134 | 13 | 99 | 48 | —* |
| 3. Soluția Ringer-lactat ** | 131 | 4 | 111 | 29 | — |
| II. Soluția pentru administrare orală (O.M.S.) | 90 | 20 | 80 | 30 | 111 |

* Cînd se suplimentează, la copil, cu glucoză $10\%_{oo}$, conține 62,5 mM/l glucoză.

** Soluție comercializată.

Scanned with OKEN Scanner

Alegerea unei soluții de electroliți și calea de administrare depind de starea bolnavului, de disponibilități și de calificarea personalului care instituie tratamentul (46, 143).

În ceea ce ne privește, folosim, cu rezultate bune, de cîțiva ani, soluția 5, 4, 1 pentru administrare intravenoasă și soluția recomandată de O.M.S. pentru administrare orală.

*Conduita practică în restabilirea echilibrului hidroelectrolitic și acidobazic* implică înlocuirea rapidă a pierderilor de apă și electroliți produse pînă la internare sau mai bine zis pînă în momentul instituirii tratamentului (care poate și este bine să fie aplicat și ambulatoriu), pentru a se restaura volumul circulant, a se corecta dezechilibrul electrolitic, acidoza și hipopotasemia cît mai curînd posibil (46, 143).

Volumul lichidelor de administrat, tipul de soluție și, implicit, calea de administrare, ritmul de administrare, depind de gradul de deshidratare (46, 143, 159, 200).

De aceea, în primul rînd se cîntărește bolnavul (foarte important mai ales la copil) sau se apreciază greutatea corporală anterioară. Apoi se stabilește gradul de deshidratare pe criterii clinice simple : senzația de sete, cercetarea : turgorului cutanat, frecvenței pulsului, tensiunei arteriale, volumului diurezei. Se vor lua însă în considerație și alte semne ca : uscăciunea limbii (cînd bolnavul nu respiră pe gură) și a altor mucoase, „înfundarea" globilor oculari, deprimarea fontanelei anterioare, răceala și cianoza extremităților etc. (30, 43, 78, 86, 143, 200).

În rare cazuri și cînd se poate, se efectuează unele determinări cum ar fi : greutatea specifică a plasmei, hematocritul, ionograma serică, echilibrul acido-bazic (30, 46, 68, 143).

În baza acestor date (clinice și de laborator) se stabilesc trei grade de deshidratare : ușoară (gr. I), medie (gr. II) și severă (gr. III).

În tabelul VIII sînt indicate simptomele și semnele prin care se apreciază gradul de deshidratare precum și pierderile aproximative, corespunzătoare, de lichide (46, 143, 200).

În caz de *deshidratare ușoară,* pierderile (de 5% din greutatea corporală sau de 50 ml/kg corp) pot fi înlocuite în aproape toate cazurile pe cale orală sau pe sondă nazogastrică (46, 143). Lichidele necesare (egale cu pierderile) vor fi administrate în decurs de 4 ore (din momentul începerii hidratării) ; în primele 2 ore se administrează ceva mai mult de jumătate din necesitățile de lichide (46, 143).

Spre exemplificare cei 50 ml/kg corp de administrat în 4 ore pot fi repartizați astfel : prima oră — 15 ml/kg corp ; a doua oră — 15 ml/kg corp ; a treia oră — 10 ml/kg corp ; a patra oră 10 ml/kg corp ; total = 50 ml/kg corp. Primele cantități administrate vor fi mai mici și vor fi apoi crescute pentru a se ajunge la ritmul dorit. Dacă bolnavul varsă se crește corespunzător cantitatea de lichide de administrat (46, 143).

În caz de *deshidratare medie,* pierderile (de 8% din greutatea corporală sau de 80 ml/kg corp) se înlocuiesc tot pe cale orală sau, în cazurile mai avansate, pe cale parenterală (deseori necesară doar pentru perioada de început a tratamentului). Lichidele necesare vor fi administrate tot în decurs de 4 ore (46, 143, 200).



Scanned with OKEN Scanner

*TABEL VIII*

**SIMPTOME ŞI SEMNE, GRADE DE DESHIDRATARE ŞI PIERDERILE CORESPUNZĂTOARE DE LICHIDE**

| Simptome şi semne | Grad de deshidratare | | |
|---|---|---|---|
| | I (uşoară) | II (medie) | III (severă) |
| Sete | moderată | intensă | extremă (cînd poate relata) |
| Turgor cutanat | uşor diminuat | net diminuat | extrem de diminuat |
| Puls | tahicardie moderată | tahicardie importantă, puls relativ slab | puls filiform, extrem de rapid |
| Tensiune arterială | nemodificată | hipotensiune ortostatică | hipotensiune marcată, pînă la colaps |
| Diureză | nemodificată | oligurie | oligoanurie |
| Conştienţă | nealterată | nealterată | uneori obnubilare pînă la comă |
| Pierderi aproximative de lichide în % din greutatea corporală sau ml/kg corp | 5 % (50 ml/kg corp) | 8 % (80 ml/kg corp) | ⩾10 % (⩾100 ml/kg corp) |

Exemplu : cei 80 ml/kg corp de administrat în 4 ore vor fi repartizaţi astfel : prima oră — 25 ml/kg corp ; a doua oră — 25 ml/kg corp (deci în 2 ore ceva mai mult de 1/2 din cantitatea de lichide necesare) ; a treia oră — 15 ml/kg corp ; a patra oră — 15 ml/kg corp ; total = 80/ml kg corp.

În caz de *deshidratare severă*, pierderile (⩾10% din greutatea corporală sau⩾100 ml/kg corp) trebuie înlocuite, pe cale i.v., în decurs de 2 ore la adult şi 4 ore la copil (46, 143). În primele 15—30 minute se administrează 40% din cantitate (deci 40 ml/kg corp) iar în timp de $1\frac{3}{4}$ ore — $1\frac{1}{2}$ ore restul cantităţii de 60% (60 ml/kg corp).

Pentru administrarea rapidă, pe cale i.v., a acestor cantităţi de soluţii de electroliţi, este necesară uneori instalarea a 2 perfuzii care să „curgă în jet", pe două vene diferite. La copil pot fi folosite şi venele scalpului sau/şi venele jugulare (46, 126, 143).

În tabelul IX — sînt redate, rezumativ, în funcţie de gradul (sau forma) de deshidratare, cantităţile de lichide necesare, calea de administrare, durata de timp şi ritmul de administrare, exemplificate cu cazurile unor bolnavi (în greutate de 70 kg).

În condiţiile în care, rehidratarea nu se poate realiza pe cale i.v. deşi este recomandat în cazul respectiv, soluţiile electrolitice se admi-



Scanned with OKEN Scanner

nistrează obligatoriu oral (nu se temporizează administrarea); dacă bolnavul are vărsături, volumul de lichide administrate pentru corectarea pierderilor crește cu 50%.

*TABEL IX*

**LICHIDE NECESARE, CALEA, DURATA ÎN TIMP ȘI RITM DE ADMINISTRARE ÎN FUNCȚIE DE GRADUL DESHIDRATĂRII ȘI EXEMPLIFICARE LA BOLNAVI DE 70 kg GREUTATE**

| | Grade de deshidratare | | |
|---|---|---|---|
| | I (ușoară) | II (medie) | III (severă) |
| Lichide necesare | 50 ml/kg corp (5% din greut.) | 80 ml/kg corp (8% din greutate) | 100 ml/kg corp (10% din greutate) |
| Cale de administrare | oral | oral; inițial i.v. apoi oral în cazuri mai severe | i.v. |
| Durata de timp pentru reechilibrarea pierderilor | 4 ore | 4 ore | 2 ore la adult<br>4 ore la copil |
| Ritm de administrare | Primele 2 ore: 15 ml/kg/oră; următoarele 2 ore: 10 ml/kg/oră | Primele 2 ore: 25 ml/kg/oră; următoarele 2 ore: 15 ml/kg/oră | Primele 15—30 minute 40 ml/kg; următoarele $1\frac{3}{4}$ $1\frac{1}{2}$ ore: 60 ml/kg. |
| Exemple la bolnavi de 70 kg | Total = 3500 ml<br>I oră = 1050 ml<br>II oră = 1050 ml<br>III oră = 700 ml<br>IV oră = 700 ml | Total = 5600 ml<br>I oră 1750 ml<br>II oră 1750 ml<br>III oră 1050 ml<br>IV oră 1050 ml | Total = 7000 ml<br>Primele 15 — 30 minute = 2800 ml<br>Următoarele $1\frac{3}{4}$ — $1\frac{1}{2}$ ore = 4200 ml |

Eficiența reechilibrării hidroelectrolitice se apreciază după următoarele criterii (43, 126, 143, 200):

— revenirea la normal a pulsului, ca amplitudine și ritm (sub 80/minut la adult; sub 100/minut la copil);

— normalizarea turgorului cutanat;

— ameliorarea stării generale și dispariția cianozei și crampelor musculare (existente în cazurile severe);

— încetarea vărsăturilor după cel mult 4 ore de la începerea rehidratării;

— reluarea diurezei (în cazurile cu oligoanurie) după 6—12 ore;

— revenirea la normal a greutății corporale.

Menționăm faptul că la copii cu forme severe de deshidratare, cu stupoare sau comă, revenirea la normal, în cazul unei rehidratări corecte, se face în decurs de 12—24 ore (46, 143).

Atragem și noi atenția că tensiunea arterială poate reveni la valorile anterioare (sau normale) chiar după administrarea a jumătate (și



Scanned with OKEN Scanner

uneori și mai puțin) din necesarul de lichide ; aspectul pulsului (ritm și amplitudine) este mai fidel în aprecierea realizării corecte a rehidratării.

Trebuie să se evite o hiperhidratare în special la bolnavii cu risc crescut (vîrstnici, cu cardiopatii, insuficiență renală etc.) (30, 78, 143, 159). Pentru aceasta vor fi avute în vedere următoarele (30, 46, 78, 143, 159) :

— urmărirea turgescenței venelor jugulare ;

— aprecierea înălțimii la care turgescența venelor de pe dosul mîinii scade cînd membrul superior este ridicat deasupra planului toracelui (normal la $\approx$ 10 cm) ;

— ascultarea repetată a toracelui pentru sesizarea prezenței ralurilor fine de edem pulmonar ;

— eventual, determinarea presiunii venoase centrale (prin cateter introdus pînă în atriul drept) : nu trebuie să se depășească 12 cm apă (30, 143). Această ultimă procedură nu este necesară în imensa majoritate a cazurilor severe (30, 78, 143).

După realizarea reechilibrării hidroelectrolitice se procedează în continuare la *menținerea echilibrului hidroelectrolitic și acidobazic* prin înlocuirea volumului determinat al pierderilor survenite după momentul începerii reechilibrării (46, 143). La bolnavii corect tratați această perioadă durează de obicei, mai puțin de 48 ore (46, 143).

În acest interval sînt necesare : măsurarea corectă a pierderilor de lichide prin scaunele diareice (vezi și cap. Holera), urină și eventual, prin vărsături ; evaluarea repetată a stării bolnavului (clinic și biologic) (46, 68, 143). Se folosesc aceleași soluții : la 90—95% din bolnavi menținerea echilibrului hidroelectrolitic poate fi realizată prin administrarea pe cale orală a lichidelor necesare (44, 46, 115, 143). Cînd acest lucru nu este posibil, se procedează la administrare intravenoasă continuînd apoi, cît de curînd posibil, cu administrarea orală (46, 68, 143).

Pierderile survenite în primele 4 ore de la începutul reechilibrării, vor fi înlocuite în următoarele 4 ore, administrînd o cantitate de lichide = volumul pierderilor $\times$ 1,5 ; în continuare se procedează la fel, pentru intervale de 4 ore (volumul pierderilor dintr-un interval de 4 ore $\times$ 1,5 de administrat în următoarele 4 ore) (46, 143).

În general pentru primele 4 ore sînt necesare cantități de : 5 ml/kg oră în cazul unei deshidratări ușoare : 10 ml/kg/oră în deshidratări medii ; 15—20 ml/kg/oră în cazul deshidratărilor severe (46, 68, 143). În plus, bolnavii (care cooperează) sînt lăsați să bea lichide, la discreție (46, 68, 143, 215).

### 2. Tratamentul patogenic

Modalitățile principale prin care substanțele medicamentoase („antidiareice") pot interfera mecanismele patogenice din diareile acute infecțioase sînt (110) :

*a.* Diminuarea secreției intestinale de lichide și electroliți.

*b.* Diminuarea motilității intestinale crescute.



Scanned with OKEN Scanner

c. „Absorbția" toxinelor sau a agenților patogeni prezenți în tractul intestinal.

d. Modificarea mediului intern intestinal pentru a-l face impropriu multiplicării germenilor în intestin.

a. *Diminuarea secreției intestinale de lichide și electroliți.* Această terapie „farmacologică" pare să fie de viitor, cel puțin pentru tratamentul etapei inițiale a diareilor acute infecțioase (110, 210).

Într-adevăr, pe măsura demonstrării mecanismelor patogenice implicate în secreția intestinală excesivă de lichide, din diareile acute infecțioase, se fac eforturi pentru interferarea „farmacologică" a diferitelor etape implicate în acest proces (78, 86, 110).

Astfel, la iepuri, s-a demonstrat că prostaglandinele au un rol important în producerea diareei apoase în infecții cu Salmonella, Shigella și poate și cu V. cholerae (86, 110). Folosirea profilactică, în cazul de mai sus, a unor inhibitori de prostaglandine, ca indometacina, a favorizat diminuarea semnificativă a cantității de lichide induse de infecția cu Salmonella și cu V. cholerae și reducerea la jumătate a secreției de lichide produse de Shigelle (86, 110, 146).

*Salicilații* (în special acidul acetilsalicilic) care au efect antiprostaglandinic (dar și un efect direct de facilitare a absorbției de lichide de către celulele epiteliului intestinal) și-au dovedit utilitatea în diarei acute infecțioase la copii și în diareea călătorilor (30, 86, 110, 146).

*Clorpromazina* (cu loc și mecanism de acțiune neelucidat) ar diminua, de asemenea, secreția intestinală de lichide în holeră și în infecțiile cu E. coli enterotoxigen (132, 146).

*Propranololul* inhibă secreția intestinală indusă de toxina holerică, la șobolan, fără însă a inhiba activarea adenilciclazei și creșterea conținutului intestinal în $AMP_c$ ; ar acționa deci după activarea adenilciclazei și creșterea $AMP_c$ (41, 146).

Se studiază de asemenea și diferiți *nucleotizi* (ex. *guanin nucleotizi)* în speranța utilizării lor în blocarea acțiunii enterotoxinei prin prevenirea activării adenilciclazei (110, 146).

S-a încercat, cu rezultate relativ bune și *dehidroergotamina* (blocant alfa-adrenergic) pentru „neutralizarea" polipeptidelor intestinale vasoactive prezente uneori în diarei acute (109, 210).

În fig. 2 am schematizat, ipotetic, locul acțiunii posibile a unor agenți „farmacologici".

b. *Diminuarea motilității intestinale crescute.* Dintre agenții „antidiareici" care acționează prin reducerea motilității intestinale amintim : tinctura de opium, tinctura anticoleriană (picături Davila), medicamente anticolinergice (atropină, tinctură belladonă, propantelin bromid), codeina, difenoxilatul, loperamida etc. (1, 30, 46, 47, 86, 93, 128, 145, 210).

Aceste substanțe medicamentoase par utile întrucît, prin efectul constipant, ar contribui la reducerea diareei și în consecință a pierderilor de lichide și electroliți. Deși sînt eficiente în diareile neinfecțioase și în diareile cronice, folosirea lor în diareile acute infecțioase nu pare utilă iar uneori poate fi dăunătoare (48).



Scanned with OKEN Scanner

Într-adevăr, prin efectul lor, cresc timpul de „contact" dintre agentul infecţios sau toxinele lui şi mucoasa intestinală. În acest fel, pot facilita trecerea toxinelor microbiene în sînge (48, 57, 78, 110). S-au raportat de asemenea : accentuarea diareei (fapt care la prima vedere pare paradoxal) în shigelloze (experimentale şi la cazuri clinice), în salmonelloze şi foarte probabil şi în infecţii cu E. coli invazivi ; întîrzierea

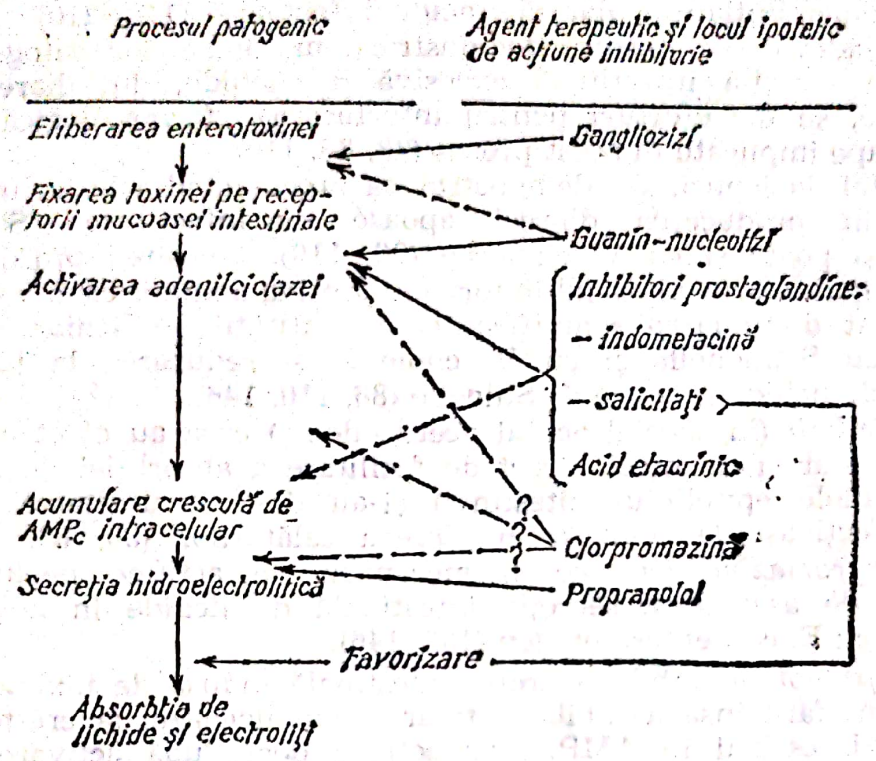


*Fig. 2* — Locul ipotetic de acţiune a unor agenţi farmacologici în diarei acute infecţioase, prin enterotoxină.

vindecării în dizenteria bacteriană ; mascarea simptomelor de deshidratare la copil ; inducerea unui megacolon toxic (prin întîrzierea tranzitului intestinal) în colita pseudomembranoasă şi în colita ulceroasă (48, 57, 78, 86, 110).

Alte efecte adverse raportate au fost : somnolenţă, greţuri, meteorism, atonie intestinală, erupţii cutanate, accidente neurologice grave etc. (48, 57, 110).

În ceea ce priveşte *difenoxilatul* (Reasec®, Lomotil®, în ambele preparate, în combinaţie cu atropina) şi mai de curînd *loperamida* (Imodium®), medicamente cu puternică acţiune antidiareică, numeroase lucrări au confirmat efectul lor prompt şi deseori util (1, 40, 93, 145). Acest fapt a contribuit la o largă folosire a acestor substanţe, nu numai în diarei neinfecţioase, dar şi în diarei acute infecţioase deşi unele lucrări au prezentat efectele adverse (relatate mai sus) care pot surveni în special în diareile infecţioase (48).

În clinica noastră am avut la dispoziţie Loperamide (Imodium®), antidiareic cu acţiune directă asupra terminaţiilor nervoase din peretele intestinal, avînd ca efect o inhibare a peristaltismului intestinal (1, 93). Acţiunea acestui produs are un debut rapid şi o durată relativ lungă (1, 93).

Cercetări experimentale şi la voluntari umani au demonstrat că efectul constipant al loperamidei este de 50 de ori mai important decît al codeinei şi de 3 ori mai puternic decît al difenoxilatului (1, 40, 93). Eficienţa şi lipsa de noci-

vitate la copii mai mici de 12 ani şi la gravide nu sînt încă bine stabilite (1, 40, 93, 145).

În observaţiile noastre acest produs a fost folosit la ≈ 80 de bolnavi (adulţi şi copii) în diarei neinfecţioase ; pe perioade scurte de timp, a fost folosit şi în diarei infecţioase (după un eventual tratament antimicrobian şi deseori după negativarea coproculturii) în formele clinice prelungite.

Efectul clinic constipant a fost prompt iar toleranţa foarte bună. Observaţiile noastre rezumate privind acest produs sînt următoarele :

— este util în diarei neinfecţioase ;

— poate fi folosit şi în diarei acute infecţioase în fazele de remisie, dacă persistă diareea ;

— nu este indicat în faza acută a diareilor acute infecţioase şi mai ales în cele produse de germeni invazivi (Shigella, Salmonella, E. coli invaziv, Campylobacter fetus, Yersinia enterocolitica) ;

— folosirea lui la copii implică o prudenţă încă mai deosebită ;

— cînd indicaţia este fermă, va fi întrebuinţat doar pe perioade scurte de timp.

c. *„Absorbţia toxinelor sau a agenţilor patogeni prezenţi în tractul intestinal.* Printre preparatele folosite de mult timp în tratamentul diareilor, în scopul (presupus dar nedovedit) absorbţiei şi detoxifierii toxinelor, amintim doar caolinul, pectinele, sărurile de bismut (110, 210).

*Testate recent, în condiţii controlate, în America Centrală, s-au dovedit ineficiente sau cu un efect dubios* (110).

*Sărurile de bismut* (intrînd în componenţa multor preparate „antidiareice") nu numai că nu sînt eficiente, dar pot fi uneori toxice (57, 110). Astfel, s-au raportat accidente neurologice şi mai multe cazuri de encefalopatii după folosirea sărurilor de bismut (în special subgalat) în diarei acute (57, 110). S-a sugerat, în aceste cazuri, că unele tipuri de bacterii intestinale pot fi capabile să formeze legături carbon-bismutice ; produsul devine astfel liposolubil şi poate fi absorbit de mucoasa intestinală (57, 110).

Efectele favorabile observate cu unele preparate conţinînd săruri de bismut s-au datorat foarte probabil altor ingrediente (110).

În studii experimentale s-a dovedit că prin administrarea unor *gangliozizi* este posibil să se „lege" toxinele de vibrion holeric şi de E. coli enterotoxic ; aceasta ar împiedica fixarea toxinelor respective de gangliozizii (receptorii) de pe membrana celulelor epiteliului intestinal, ceea ce ar duce la inactivarea toxinelor în cauză (110). Acest fapt nu a fost îndeajuns testat la om dar pare promiţător (110).

d. *Modificarea mediului intern intestinal pentru a-l face impropriu multiplicării germenilor.* Printre preparatele folosite în acest scop se numără : *iaurtul,* suspensii de *Lactobacillus* (L) acidophilus (Lacteol®), suspensii de spori de Bacillus (B) subtilis (Bactisubtil®), lactuloza etc.

Folosirea iaurtului şi a suspensiei de lactobacili nu este unanim acceptată (110). Lactobacilii nu sînt „locuitorii" normali ai intestinului subţire şi se apreciază că nu sînt importanţi în stimularea apărării nespecifice a organismului (printr-un eventual fenomen de „interferenţă" bacteriană) (110, 210).

Sporii de B. subtilis (bacili Gram-pozitivi sporulaţi) au o serie de calităţi care pot avea implicaţii terapeutice şi anume (74, 191, 208) ;

— în intestinul subţire are loc o reversie rapidă a sporilor în forme vegetative ;

— nu colonizează în intestin ;

— elaborează în intestin, enzime glico—, lipo— şi amilolitice ;

— elaborează diverse substanţe cu acţiune antimicrobiană.

Din aceste motive au fost folosiţi, în diferite preparate cormeciale, pentru tratamentul diareilor acute (74, 191, 208).

La Clinica de Boli Infecţioase — Pediatrie Colentina, Bactisubtilul® în doză de 2—4 capsule/zi, timp de 4—10 zile a fost folosit la copii, în primul an



Scanned with OKEN Scanner

de viață, cu diarei acute infecțioase (dizenterii, enterocolite cu Salmonella, cu E. coli etc.) (191).

În aceste cazuri, majoritatea cu stare de nutriție deficitară și cu coproculturi pozitive în 42,3% din cazuri, dieta și tratamentul antimicrobian nu fuseseră eficiente (191). După tratamentul cu Bactisubtil®, coproculturile s-au negativat în toate cazurile și evoluția clinică a fost favorabilă ; toleranța locală digestivă și generală au fost foarte bune. S-a apreciat, pe aceste date și altele din literatură, că Bactisubtilul® ar fi un mijloc terapeutic adjuvant dar prețios în tratamentul enterocolitelor acute la copil (191).

*Părerea noastră este că preparatele cu spori de B. subtilis și uneori și cele cu L. acidophilus, sînt utile în formele prelungite de diarei infecțioase cînd infecția este deja jugulată (prin tratament antimicrobian sau prin evoluția naturală a bolii) sau cînd diareea persistă după aplicarea repetată (deseori eronată) a unor tratamente cu antibiotice.*

*Lactuloza,* dizaharid (galactozofructoză) neabsorbit în porțiunea superioară a intestinului subțire, este degradată de către flora intestinală în porțiunea distală a intestinului (78, 110). Consecința acestui proces este o acidifiere a conținutului intestinal, fapt care pare util în infecții bacteriene (dar nu și virale !) cu această localizare (spre ex. infecții cu Salmonella, Shigella, Campylobacter) (78, 110, 210).

*Experiența clinică este redusă iar folosirea unor doze ceva mai mari (dar variabile după individ) poate duce la accentuarea diareei* (78, 110).

## 3. Tratamentul etiologic

*Vom prezenta unele date succinte și generale privind tratamentul antibacterian. Tratamentul antiviral și antiparazitar vor fi prezentate la descrierea entităților clinico-etiologice respective.*

### *Tratamentul antibacterian*

Administrarea unui tratament antibacterian are următoarele scopuri: grăbirea vindecării clinice și bacteriologice ; diminuarea contagiozității ; reducerea duratei de eliminare a germenilor.

Agenți antibacterieni (ne referim la „antiseptice" intestinale, chimioterapice și antibiotice) sînt folosiți frecvent dar deseori empiric și de multe ori abuziv, în tratamentul diareilor acute infecțioase.

Folosirea lor rațională trebuie să țină seama, și în cazul diareilor infecțioase, de următoarele (6, 9, 30, 46, 78, 86, 201, 202) :

— necesitatea cunoașterii sau suspicionării temeinice a etiologiei ;

— sensibilitatea probabilă a bacteriilor (probabil) implicate, la agenți antibacterieni (în regiunea și în perioada de timp respectivă) ;

— mecanismul patogenic (cel puțin probabil sau predominant) al bolii în cauză ;

— durata prezenței bacteriilor în intestinul bolnavului, pericolul pentru bolnav și riscul de diseminare a infecției în anturajul bolnavului și în comunitate ;

— comportamentul igienic și educația sanitară a bolnavului precum și situația igienei mediului, alimentației, aprovizionării cu apă, eliminării reziduurilor etc. la domiciliul bolnavului, la locul său de muncă și în comunitate ;

— particularitățile clinico-biologice ale bolnavului ;

— farmacologia clinică a agenților antibacterieni potențial utilizabili la cazul respectiv ;

— toleranța locală digestivă și generală a preparatului în cauză și riscul unor eventuale reacții adverse ;



Scanned with OKEN Scanner

— prețul de cost al preparatului și al tratamentului și folosirea preparatelor mai ieftine ;
— disponibilitatea de agenți antibacterieni ;
— eficiența (pe baza experienței personale și din literatură) în scurtarea bolii clinice, în diminuarea perioadei de eliminare a germenilor și în reducerea potențialului de diseminare a infecției ;
— raportul risc/beneficiu, pentru bolnav și pentru colectivitate ;
— aplicarea tratamentului pe o durată cît mai scurtă ;
— aprecierea eficienței tratamentului antibacterian nu numai pe baza rezultatelor clinice și bacteriologice (negativarea coproculturilor) dar și prin determinarea nivelurilor antimicrobiene (ale agentului antibacterian respectiv) față de agentul cauzal, în sînge și în scaun etc.

Din datele de etiopatogenie cunoscute se pot întrevedea următoarele posibilități și deci indicații de folosire a tratamentului antibacterian, care vor fi nuanțate și precizate la descrierea entităților clinico-etiologice (30, 46, 59, 121, 146, 210) :

— *diarei acute cu germeni invazivi :* Shigella, E. coli invazivi, Campylobacter, Yersinia enterocolitica, uneori Vibrio parahaemolyticus. În cadrul acestor îmbolnăviri se vor lua în discuție forma clinică, riscul de diseminare a infecției și situația bolnavului (vezi entitățile clinico-etiologice respective) ;

— *diarei acute cu germeni ce traversează epiteliul intestinal și se multiplică în lumina propria :* Salmonella, unele tulpini de E. coli, Yersinia enterocolitica ; indicația de tratament antibacterian este mai selectivă : cazuri cu semne de diseminare sistemică a infecției, copii mici, vîrstnici, bolnavi cu unele boli de fond etc. ;

— *diarei acute prin enterotoxine,* fără penetrarea mucoasei de către germenii respectivi : V. cholerae, E. coli enterotoxic, Aeromonas etc. Durata persistenței germenilor în organism și riscul diseminării infecției impun un eventual tratament antibacterian. Spre exemplificare : în holeră germenii rămîn mai mult timp în intestin și riscul de diseminare este mare și deci se recomandă tratament antibacterian ; în diareile cu E. coli enterotoxic, germenii nu persită în intestin mai mult de 48 ore iar tratamentul antibacterian nu pare indicat ;

— *toxiinfecții alimentare :* în toxiinfecțiile alimentare prin ingerarea de toxine preformate în aliment, tratamentul antibacterian nu are nici un rost ; în cele produse prin ingestia unei cantități mari de germeni (ex. cu Salmonella) indicațiile tratamentului antibacterian sînt selective (ex. doar la sugari și vîrstnici cu forme invazive de boală) ;

— *diarei acute infecțioase după tratamente cu antibiotice :* avînd ca agent etiologic cel mai adesea Cl. difficile și rareori stafilococul, tratamentul antibacterian electiv este indicat.

## Agenți antibacterieni folosiți în diarei acute infecțioase

### Antibiotice

1. *Antibiotice care se absorb din intestin, după administrare orală.* Sînt antibioticele indicate în diarei acute infecțioase cu germeni invazivi, deoarece realizează niveluri antimicrobiene eficiente atît în lumenul intestinal (exceptînd cloramfenicolul) cît și în țesuturi (201).



Scanned with OKEN Scanner

— *ampicilina* (şi alţi derivaţi cu absorbţie mai bună) este folosită în diarei acute infecţioase cu Shigella, E. coli, Salmonella ; un procent din ce în ce mai mare de tulpini sînt rezistente la acest antibiotic. În spitalul nostru în anul 1978 între 8 şi 85% din salmonelle (în funcţie de serotip) au fost rezistente la ampicilină ; faţă de Shigella şi E. coli, ampicilina a fost cea mai puţin activă in vitro dintre antibioticele la care s-au făcut testările (166, 167).

— *cloramfenicolul* — va fi rezervat doar pentru tratamentul febrei tifoide şi al salmonelozelor sistemice (cu Salmonelle, inclusiv S. typhi, sensibile) (46, 121, 187).

— *tetraciclina* — este încă utilă în tratamentul dizenteriei acute, deşi tot mai multe tulpini de Shigella sînt rezistente in vitro (46, 201). Nivelurile antimicrobiene intestinale foarte ridicate precum şi nivelurile serice deseori eficiente contribuie la obţinerea unui efect terapeutic favorabil (9, 46, 201). De asemenea, tetraciclina este antibioticul de elecţie în profilaxia şi mai ales în tratamentul holerei (68, 120, 143, 153, 215). În ultima vreme însă, s-au semnalat şi tulpini rezistente (175).

Noi o folosim încă deseori în tratamentul dizenteriei acute la adult şi în profilaxia holerei la persoane sosite din zone endemice.

— *eritromicina,* este indicată de mulţi autori, ca antibiotic de elecţie în diareile acute cu Campylobacter (24, 32, 157, 205).

— *vancomicina* (absorbţie redusă după administrare orală) este utilă în tratamentul diareilor infecţioase survenite după tratamente cu antibiotice (fiind activă pe Staphilococcus aureus şi mai ales pe Cl. difficile) (11, 59, 119).

— *metronidazolul* este folosit în diarei acute infecţioase după antibioterapie (produse de Cl. difficile), cu Campylobacter şi în diarei parazitare (11, 78, 86, 205, 216).

2. *Antibiotice neresorbabile în administrarea orală,* deci cu acţiune doar în lumenul intestinal. Indicaţiile lor sînt tot mai restrînse.

a. *Aminoglicozide : Streptomicina* este practic scoasă din tratamentul diareilor acute infecţioase : este ineficientă ; marea majoritate a germenilor implicaţi sînt rezistenţi ; este prost tolerată (46, 187).

*Kanamicina* şi *Neomicina* sînt încă active şi se mai folosesc în diarei acute infecţioase, trenante, cînd alte antibiotice sînt contraindicate (121). În dizenteria acută eficienţa este mai redusă decît a antibioticelor sau chimioterapicelor resorbabile (30, 121, 201).

*Colistina* şi *Polimixina B,* deşi foarte active, sînt mai puţin eficiente în dizenteria acută decît antibioticele resorbabile (30, 121, 201). Se folosesc în gastroenterite cu E. coli enteropatogen, la copii (în special în infecţii nozocomiale) (30, 46, 121).

**Chimioterapice**

1. *Sulfamidele nu se mai folosesc,* practic, în tratamentul diareilor acute infecţioase, *datorită eficienţei reduse, rezistenţei aproape totale a germenilor implicaţi în diarei acute şi toleranţei proaste* (46, 78, 86).



Scanned with OKEN Scanner

Totuşi unele sulfamide cu acţiune prelungită, ca *sulformetoxina (Fanasil®)*, se mai folosesc în profilaxia holerei în zone endemice; unii autori o întrebuinţează şi în tratamentul holerei, pentru comoditatea de administrare (13, 68, 143). Trebuie însă să se ţină seama de faptul că eficienţa bacteriologică (ceea ce de fapt interesează) este tardivă comparativ cu tetraciclina (143).

Noi o folosim uneori, în locul tetraciclinei în profilaxia holerei la persoane venite din zone endemice.

2. *Cotrimoxazolul* (Biseptol®, Septrin®) are deseori acţiune bactericidă şi este bine tolerat; nivelurile antimicrobiene sanguine sînt relativ mari iar nivelurile din intestin sînt relativ reduse (fapt care afectează mai puţin flora intestinală comensală) dar eficiente (30, 46, 121, 187). Este folosit şi este util în diarei acute infecţioase cu germeni invazivi, precum şi în febra tifoidă (46, 121, 178).

*În ultimul timp se înregistrează un procent tot mai mare de tulpini rezistente.* Astfel în 1978 la Spitalul „V. Babeş" procentul tulpinilor rezistente de Salmonella a fost de: 12,5% pentru grupul CO, 25% pentru grupul EO şi 66,7% pentru grupul BO (167).

Tulpinile de Sh. Flexneri au fost rezistente într-un procent mai mare la cotrimoxazol decît la tetraciclină şi kanamicină, dar într-un procent mai mic decît la ampicilină; tulpinile de Sh. Sonnei au fost mai sensibile la cotrimoxazol decît la tetraciclină şi ampicilină (166).

Noi îl folosim în salmoneloze cu semne de diseminare şi în dizenteria acută, cînd nu putem folosi tetraciclina.

*Cotrifamolul* (Supristol®, Nevine®) este o altă asociere similară, de trimetoprim şi sulfamoxol (sulfamidă cu parametri farmacocinetici mai apropiaţi de ai trimetoprimului, decît sulfametoxazolul); poate fi preferat cotrimoxazolului (dozaj mai simplu) dar mai necesită încă studii (127).

3. *Derivaţii de nitrofuran,* se folosesc de mulţi ani în tratamentul diareilor acute infecţioase. Vom aminti doar două preparate folosite şi de noi:

*Furazolidon:* administrat pe cale orală, se absoarbe foarte puţin dar nivelurile serice realizate sînt insuficiente pentru combaterea oricăreia din infecţiile diareice invazive (30, 46). Acţiunea antibacteriană este deci locală, în intestinul subţire şi porţiunea proximală a colonului (30, 46). Activitatea antibacteriană in vitro, este moderată; procentul tulpinilor de germeni rezistenţi la furazolidon este în creştere (166, 167). Astfel în 1978 în Spitalul „V. Babeş" (Laboratorul de microbiologie clinică) procentul tulpinilor de Salmonella rezistente la furazolidon a fost de 12,5% pentru Salmonella grup EO; de 20,5% pentru grup BO; 33,3% pentru grup DO şi 84,6% pentru grup CO (167). În ceea ce priveşte Sh. Flexneri, Sh. Sonnei şi E. coli, la acelaşi laborator, în 1978, procentul tulpinilor rezistente la furazolidon era superior celor rezistente la colistină şi gentamicină; asemănător cu procentul de rezistenţă la acid nalidixic şi kanamicină; inferior procentului de rezistenţă la cotrimoxazol, tetraciclină, ampicilină (166).

Chiar faţă de tulpinile de germeni (ex. de Shigella) asupra cărora este activ in vitro, poate fi uneori ineficient in vivo (201). Pe de altă



Scanned with OKEN Scanner

parte, în porțiunea terminală a colonului, activitatea antimicrobiană a furazolidonului este foarte redusă (inactivare ?) (9).

Rezultatele clinice favorabile obținute în dizenterii acute s-au datorat, cel puțin în parte, altor măsuri terapeutice (46, 201).

Noi îl utilizăm în enterocolite acute (cu E. coli, Salmonella) la copii și relativ rar în infecții cu Giardia (care nu au răspuns la metronidazol).

De necesitate (în lipsa tetraciclinei sau sulfadoxinei) poate fi folosit și în holeră, ca adjuvant în complexul terapeutic respectiv (68, 120, 143, 153, 216).

*Nifuroxazide* (Ercefuryl®) este mai activ decît Furazolidonul față de majoritatea agenților etiologici ai diareilor acute infecțioase (Salmonella, Shigella, E. coli, Yersinia etc.) și este bactericid la concentrații înalte (57, 145). Este activ și pe E. histolytica și pe Giardia-Lamblia (57, 145). Este insolubil și are doar acțiune locală în tubul digestiv, nedepășind bariera intestinală, fapt bine demonstrat prin metode directe (radioizotopice, colorimetrice) și indirecte (nu poate fi detectat în urină) (57). Nivelurile antimicrobiene realizate în scaun sînt înalte (57, 145).

Este util ca tratament etiologic în enterocolite acute (Salmonella, E. coli) și în forme clinice ușoare sau medii de dizenterie acută (dar nu va fi folosit la persoane din sector alimentar, aprovizionare cu apă etc.) ; ca adjuvant poate fi folosit în infecții cu Giardia și chiar cu E. histolytica (dizenterie acută amoebiană, colită postdizenterică) (57).

În experiența noastră (60 de bolnavi, în special copii) eficiența și toleranța Nifuroxazidei au fost superioare comparativ cu Furazolidonul, în enterocolite și în dizenterii acute. În dizenteria acută shigellozică (forme clinice ușoare, medii sau chiar trenante) efectul terapeutic pare similar cu al antibioticelor (ampicilină, cotrimoxazol).

### 4. *Alte chimioterapice*

*Acidul nalidixic*, este foarte activ pe Shigelle și pe multe tulpini de Salmonella și E. coli (7, 46). Procentul tulpinilor (din germenii de mai sus) rezistente la acid nalidixic, în 1978, în spitalul „V. Babeș" a fost aproximativ egal cu procentul de rezistență la furazolidin (166). Este folosit de mulți autori în tratamentul diareilor acute infecțioase (30, 78, 86, 121).

*Noi contraindicăm folosirea lui de rutină, din cauza rapidității de instalare a rezistenței enterobacteriilor (Shigelle dar și alte enterobacterii din lumenul intestinal) și din cauza riscului unor reacții adverse, în special la copilul mic, vîrstnici, bolnavi cu afectare a funcției hepatice etc.* (7, 46).

Poate fi folosit, de necesitate (dacă nu pot fi folosite alte antibiotice) și cu prudență, pe perioade de timp de 3—5 zile, în tratamentul diareilor acute infecțioase cu Shigella și E. coli invaziv, la copii mai mari și adulți.

*Acidul oxolinic* (derivat chinolinic înrudit cu acidul nalidixic : un inel chinolinic înlocuiește inelul naftiridin) pare ceva mai activ in vitro (129, 187). A fost folosit cu succes, în tratamentul dizenteriei acute (cînd alte antibiotice erau inactive) precum și în cîteva cazuri de febră tifoidă (129). Are aceleași indicații ca și acidul nalidixic (121, 129, 187).

*Cinoxacina* are o acțiune antimicrobiană in vitro similară cu a acizilor nalidixic și oxolinic (46, 161). Este ceva mai activă decît ampicilina și cloramfenicolul față de salmonelle netifoidice și față de Sh. Sonnei (161) ; față de alte shigelle are o acțiune asemănătoare cu a cloramfenicolului dar superioară ampicilinei (161). *Acțiunea antimicrobiană in vitro și lipsa unor reacții adverse, o fac utilă în tratamentul diareilor acute infecțioase cu Salmonella, E. coli, Shigella* (161).



Scanned with OKEN Scanner

## „Antisepticele" intestinale
(derivați oxichinoleinici, oxichinaldinici, de oxine)

Au un presupus efect eubiotic (30, 46, 47, 144). S-au dovedit a fi eficiente în tratamentul enterocolitelor acute (cu E. coli, Salmonella), în unele forme clinice de dizenterie acută bacteriană, în disbacterioze intestinale secundare antibioterapiei. Unele dintre ele pot fi utile și în infecții fungice intestinale (ex. cu Candida) și chiar în diarei acute parazitare (ex. cu Giardia-Lamblia) (144, 202).

Dintre aceste „antiseptice" intestinale amintim cîteva folosite deseori și de noi.

*Intestopanul* ® (amestec în proporție 5/1 de broxichinolină și brobenzoxaldină) este foarte activ asupra Salmonellelor, E. coli și Shigellelor (în special Sh. Sonnei) (46, 47, 128, 202). Acțiunea terapeutică eficientă se datorează, în parte, și modului special de condiționare (micronizat) care, îi permite o dispersie uniformă, în particule extrem de fine, în pliurile mucoasei intestinale (46, 202). Este bine tolerat. Rezultatele pe care le-am obținut (cînd l-am avut la dispoziție) în enterocolitele acute au fost bune și similare cu ale preparatului următor.

*Mexaformul* ® conține Vioform ® (iodoclorohidroxichinolină), Entobex ® (fenantrolinchinonă) și Antrenyl ® (Oxifenoniu) : primele două substanțe au acțiune antibacteriană iar cea de a treia (care nu se află în preparatele pentru copii) are acțiune antispastică (46, 47, 202). Este aproape la fel de activ ca Intestopanul ® (46, 202). Nu poate fi administrat persoanelor sensibilizate la iod, cu hipertiroidie, glaucom, hipertrofie de prostată (46, 202). După tratamente prelungite, cu doze relativ mari, s-au semnalat efecte adverse severe cum ar fi nevrite periferice, neuropatie mielooptică subacută (în special la persoane cu afectare a funcției renale). În doze moderate și administrat pe perioade scurte de timp este eficient în enterocolite acute și în forme ușoare sau moderate de dizenterie (nu va fi folosit la persoane care lucrează în sector alimentar, aprovizionare cu apă, colectivități de copii) (30, 46, 202).

În ceea ce ne privește îl folosim doar în enterocolite acute la persoane cu dureri abdominale mai importante.

*Saprosanul (dicloroxichinaldină)* este ceva mai puțin activ pe Shigella decît Intestopanul ®; are și acțiune antifungică redusă (202). Este foarte bine tolerat (46, 202). În folosim cu succes, în enterocolite acute, în forme ușoare de dizenterie (dar nu la persoanele care lucrează în sector alimentar etc.) ; ca adjuvant îl folosim în dizenteria și colita amoebiană.

*Intetrix* ® (metiloxină + metilbromoxină + dodecilsulfat de metiloxine). Numeroase observații clinice și cercetări de laborator au dovedit eficiența acestui „antiseptic" în diarei acute (și uneori și cronice) infecțioase, cu etiologie bacteriană (Shigella, Salmonella, Vibrio cholerae), fungică (Candida), parazitară (amoebe, Giardia) (34, 47, 144).

În experiența noastră (pe 130 de cazuri) a fost bine tolerat la toate vîrstele. În enterocolite acute (E. coli, Salmonella) eficiența terapeutică a fost ușor superioară Saprosanului și ușor inferioară Furazolidonului (diferențe însă nesemnificative statistic). În dizenteria acută shigellozică, a fost ușor inferior tratamentului cu antibiotice atît la copil (comparativ cu cotrimoxazolul) cît și la adult (comparativ cu tetraciclina).

După părerea noastră, Intetrix-ul poate fi preferat Mexaformului (din cauza posibilelor reacții adverse ale acestuia) ; Intetrix P (produsul pentru copii) poate fi preferat (datorită toleranței mai bune și ușurinței de administrare) Saprosanului și Furazolidonului, în tratamentul enterocolitelor la copii.

Ținînd seama și de alte acțiuni (antiparazitară, antifungică, antivibrion holeric) produsul poate fi folosit (preferențial) în tratamentul inițial al diareilor



Scanned with OKEN Scanner

acute infecţioase, cel puţin pînă la stabilirea etiologiei în special în ţările cu morbiditate foarte ridicată prin afecţiuni diareice acute (zone tropicale şi subtropicale) (33, 144).

### 4. Tratamentul simptomatic

Este necesară deseori folosirea unei medicaţii care să atenueze sau să combată o serie de simptome supărătoare pentru bolnav sau care pot agrava boala (46).

Aplicarea medicaţiei simptomatice se face concomitent sau mai bine după începerea, reechilibrării hidroelectrolitice şi acidobazice.

Tratamentul se aplică individualizat şi va fi ierarhizat în funcţie de intensitatea manifestărilor clinice (30, 46, 78).

*Febra* trebuie combătută, deoarece accentuează pierderile de lichide şi electroliţi (30, 46) ; în acest scop se administrează antitermice : aminofenazonă, acid acetilsalicilic.

*Durerile abdominale* se ameliorează prin aplicare de comprese calde sau cu apă alcoolizată (20%) pe abdomen (30, 46). De necesitate, pentru perioade scurte de timp, se pot administra (dacă nu sînt contraindicaţii) antispastice : papaverină, butilscopolamină (Scobutil), preparate de belladonă (Bergonal, Fobenal) (30, 46).

*Greţurile şi vărsăturile* diminuă de obicei prin rehidratarea corectă. Cînd persistă, pentru a se evita pierderea de lichide şi de electroliţi, se pot administra : clorpromazină (Plegomazin), tietilperazină (Torecan), proclorperazină (Emetiral) sau metoclopramidă (Reglan, Primperan) (30, 46, 78).

*Cefaleea* diminuă şi se remite după rehidratare sau/şi prin administrarea de antitermice-analgetice (30, 46).

*Crampele musculare* se remit după reechilibrarea electrolitică. În rare cazuri este necesară administrarea i.v. (foarte lent) de calciu gluconat 10% (10—20 ml la adult ; 5—10 ml la copii) (46).

*Tranzitul intestinal* accelerat, persistent după reechilibrare hidroelectrolitică şi după aplicarea tratamentului (unde este cazul) antimicrobian, poate fi diminuat prin administrare de apă de calce 20% sau carbonat de calciu ; în cazurile cu diaree prelungită, pot fi folosite cu prudenţă, pentru scurt timp, şi unele preparate care inhibă motilitatea intestinală (vezi paragraful : Tratamentul patogenic) (30, 46).

# 5.
# manifestări clinice

## A. Entități clinice produse de germeni din genul vibrio

### 1. Vibrio cholerae

**H**olera este o boală acută infecțioasă, specific umană, transmisibilă, produsă prin acțiunea unei enterotoxine elaborate de V. cholerae (68, 143). Tablouri clinice asemănătoare pot surveni uneori și în infecții produse de alți vibrioni sau chiar de alți germeni (ex. E. coli enterotoxici) (68, 143, 153, 216) ; este o boală supusă regulamentului sanitar internațional (68, 143, 153).

*Vibrionul holeric* este un bacil Gram-negativ, scurt, foarte mobil, ușor curbat, cu un flagel polar (86, 111, 143).

Atît vibrionul clasic cît și biotipul El-Tor (începînd cu pandemia actuală) sînt recunoscuți ca agenți cauzali ai holerei (86, 111, 143, 153, 216). Sînt clasificați împreună în grupa A de vibrioni (au același antigen H) și anume în subgrupa 1 (aglutinează cu antiser $0_1$) (111). În funcție de antigenul somatic $0_1$, ambele biotipuri au trei serotipuri majore : Ogawa, Inaba și Hikojima (11, 143).

Biotipul El-Tor se deosebește de vibrionul clasic prin : rezistența la fagul Mukerjee IV ; rezistența la polimixină B ; hemoliza eritrocitelor de oaie etc. (33, 81, 111, 143).

Vibrionul holeric rezistă mai mult în apa nepoluată și la pH alcalin (este deci sensibil la pH acid) (33, 111, 143). Este sensibil la tetracicline, cloramfenicol, cotrimoxazol, sulformetoxine, furazolidon, eritromicină (68, 86, 111, 120, 143, 153, 216). Față de antibioticele menționate se pot întîlni și tulpini rezistente (86, 111). Prin folosirea extensivă a tetraciclinelor, îndeosebi în scop profilactic, au apărut tulpini rezistente la acest antibiotic (ex. în anul 1979 în Tanzania) (175).

*Tipul patogenic* de diaree acută infecțioasă realizat de V. cholerae (și deseori și de alți vibrioni) este cel menționat ca *tipul I* și anume : atașare superficială de mucoasă a vibrionului fără penetrarea sau invazia acesteia și producerea enterotoxinei responsabile de declanșarea tulburărilor hidroelectrolitice.



Scanned with OKEN Scanner

V. cholerae parcurge elementele premergătoare dezvoltării infecției la nivelul intestinului (13, 88, 146) :

1. *Ingestia dozei* minime infectante de vibrioni apreciată la $10^8$—$10^9$ (13, 88, 146) ; la voluntari boala nu poate fi produsă uneori decît după ingerarea a $10^{11}$ vibrioni vii (13, 88, 146).

2. *Depășirea „mecanismelor antimicrobiene" și invadarea tractului digestiv.* Secreția acidă gastrică reprezintă o importantă „barieră" antiinfecțioasă. Așa cum am mai amintit administrarea a 2 g de bicarbonat de sodiu, scade (la voluntari umani), doza infectantă de 10 000 ori (de la $10^{11}$ la $10^6$) (13, 68, 88, 146).

O parte dintre vibrionii care au supraviețuit mediului ostil gastric scapă efectului *peristalticei intestinale*, prin capacitatea lor de a *depăși stratul de mucus* care acoperă epiteliul intestinal (13, 86, 88). Această depășire este posibilă datorită *motilității* lor precum și *secreției de mucinaze* (86, 88, 146).

3. *Atașarea de suprafața mucoasei intestinale.* După străbaterea stratului de mucus, vibrionii se atașează ferm dar superficial de epiteliul vilozităților intestinale (88, 146, 216). Fermitatea acestei aderări de *mucoasă* a fost demonstrată la iepure ; vibrionii respectivi atașați au rezistat spălării ansei intestinale (88, 146).

4. *Producerea enterotoxinei și acțiunea acesteia.* Tulpinile de V. cholerae, aparținînd oricăruia dintre serotipurile majore (Inaba și Ogawa), produc o toxină imunologic identică și sensibilă la căldură și pH acid, înalt antigenică dacă este administrată pe cale parenterală și ușor de transformat în toxoid cu ajutorul formaldehidei (68, 88, 216).

Această toxină este o proteină oligomeră cu o greutate moleculară de 84 000 daltoni și conține două subunități (ca și toxina difterică) legate necovalent (80, 88, 108). Subunitățile pot fi separate prin electroforeză în gel de poliacrilamidă în prezența dodecil sulfatului de sodiu și ureei sau prin filtrare în gel în tampon de glicină acidă-uree (80, 88, 108). Aceste subunități sînt denumite H (de la heavy) sau A și respectiv L (de la light) sau B (80, 88, 108). Subunitatea H (A) cu o greutate moleculară de $\approx$ 28 000 daltoni conține două lanțuri peptidice legate prin punți disulfidice și care pot fi separate prin reducere și alkilare (80, 88) : un $\alpha$-polipeptid biologic activ (20 000—24 000 daltoni) și un $\gamma$-polipeptid (2 500—9 700 daltoni) cu funcție neelucidată (80, 88).

Subunitatea L (B) (G.M. $\approx$ 56 000 daltoni) este un „agregat" de 5—6 $\beta$ polipeptizi ($\approx$ 11 590 daltoni) (80, 88).

În afară de toxina activă, Finkelstein (citat la 88) a izolat o proteină netoxică, choleragenoid, imunologic asemănătoare toxinei dar cu greutate moleculară de 56 000. Această proteină are aceeași G.M. ca subunitatea L și conține același număr de polipeptizi ca și aceasta ; se deosebește de toxină prin lipsa subunității H (88). Rezultă de aici și din alte date că subunitatea H este cea biologic activă ; subunitatea „L" mediază legarea toxinei (și deci și a choleragenoidului) de membrana celulară (88, 146).

Receptorul de membrană (intestinală) pentru toxina holerică este monosialozilgangliozidul — $GM_1$ (80, 88, 108).



Scanned with OKEN Scanner

Numărul locurilor de legare a toxinei holerice pe diferite celule este corelat direct cu cantitatea de $GM_1$ din membrana celulei (88, 108).

Vibrionii holerici produc şi neuraminidază care poate hidroliza oligosialozilgangliozizii (în primul rînd $GD_1$ — disialozil gangliozid — şi $GT_1$ — trisialozilgangliozid) în $GM_1$ (88, 108, 146).

Rolul patogenic întrevăzut prin această enzimă (prin care vibrionii ar putea să mărească numărul receptorilor toxinici pe celulele intestinale) nu a putut fi dovedit (88, 146).

Deşi $GD_1$ şi $GT_1$ izolaţi din mucoasa intestinului subţire au fost complet hidrolizaţi în $GM_1$ prin incubaţie cu neuraminidază de V. cholerae, această enzimă nu s-a dovedit a fi capabilă să acţioneze pe epiteliul intestinal intact sau pe celule epiteliale dispersate (88, 146). Se pare deci că tipul gangliozidului, numărul locurilor de legare pentru toxina holerică şi sensibilitatea la acţiunea toxinei nu par să fie influenţate de neuraminidază (88, 108, 146).

Subunitatea L mediază legarea toxinei de receptorul $GM_1$, reacţie care facilitează interacţiunea productivă a subunităţii H, active, cu celula (88, 108). După legarea reversibilă a toxinei (prin subunitatea L) pe receptorii suprafeţei celulare, în cîteva minute, toxina devine ireversibil ataşată de celulă probabil prin penetrarea prin membrană (88, 108). În continuare subunitatea H mediază stimularea adenil-ciclazei (88, 108). În acest proces de activare sînt implicate pe lîngă $GM_1$ şi adenilciclază şi unele structuri celulare (88, 108).

Subunitatea H acţionează fie intracelular (pe cale enzimatică deoarece doar o cantitate foarte mică de toxină a putut fi demonstrată în citozol), fie fără a părăsi membrana celulară (modificînd enzimatic sau alosteric adenilciclaza) (88, 146). Recent s-a demonstrat că subunitatea H (A) activează adenilatciclaza prin acţiune enzimatică pe NAD (nicotinaminadenin dinucleotid) intracelular (108).

Stimularea adenilcilazei are drept rezultat creşterea nivelului de AMP ciclic (AMPc) în celulele mucoasei intestinale, fapt demonstrat atît în cazuri clinice de holeră cît şi în holera experimentală şi în experimente cu toxină holerică purificată (88, 108).

Acelaşi efect (de creştere a AMPc) poate fi indus şi de teofilină şi de prostaglandine (13, 88, 108). El poate fi inhibat prin administrarea prealabilă de acid etacrinic, acid acetilsalicilic şi alţi salicilaţi, indometacina etc. (13, 88, 108, 110, 146).

La această creştere de AMPc epiteliul intestinal răspunde printr-o secreţie activă (şi nu prin ultrafiltrare sau alterare a permeabilităţii capilarelor mucoasei) de clor şi apă şi prin inhibarea absorbţiei de sodiu (dar nu a celei favorizate de glucoză) (88, 108).

Această „fugă" hidroelectrolitică începe la $\approx$ 30 minute de la „legarea" toxinei, atinge un maximum la 3—4 ore şi se epuizează în decurs de 24 ore (88, 108, 146).

Nu sînt încă informaţii în privinţa „treptelor" sau etapelor procesului secretor intestinal situate între creşterea conţinutului intestinal de AMPc şi producerea secreţiei active de electroliţi (41, 88). Propranololul (un beta blocant) previne secreţia intestinală indusă de enterotoxina holerică la şobolan, fără a inhiba activitatea adenilatcicla-



Scanned with OKEN Scanner

zei sau creşterea conţinutului în AMPc (41). Acţiunea lui, probabil, este situată după activarea adenilatciclazei (41, 146) fapt care va fi utilizat pentru elucidarea mecanismelor secretorii comune, secundare activării adenilatciclazei şi creşterii AMPc intestinal (41, 146).

Sediul secreţiei active de apă şi electroliţi este intestinul subţire, în special jejunul ; mai degrabă între cripte decît în crestele vilozitare (13, 88, 111). În acelaşi timp funcţia mucoasei colonului nu este afectată şi absorbţia la acest nivel decurge normal (80, 146).

Ea este însă depăşită de cantitatea enormă de apă şi electroliţi fapt care are ca urmare diareea importantă din holeră (80, 143, 146).

Cum funcţia colonului, absorbţia glucozei şi absorbţia sodiului stimulată de glucoză nu sînt afectate, reechilibrarea hidroelectrolitică pe cale orală cu soluţii electrolitice glucozate este raţională şi eficientă (146).

Alături de aceste corectări descifrarea patogeniei a stimulat cercetări pentru dezvoltarea unei terapii „farmacologice", cu puncte de impact diferite : fixarea toxinei pe receptorii mucoasei, stimularea activităţii adenilatciclazei, acumularea AMPc intracelular, secreţia hidroelectrolitică etc. (110, 146).

Aceste modalităţi „farmacologice" de tratament (ex. acidul etacrinic, salicilaţii, indometacina şi alţi inhibitori de prostaglandine, propranololul, clorpromazina şi proclorperazina) nu au intrat încă în practică deşi cercetările experimentale şi faptele de observaţie vin în sprijinul lor (146).

Mecanismele patogenice postulate (şi în parte demonstrate) pentru holeră (88) sînt prezentate în figura 3.

Datele de *epidemiologie* arată că, din anul 1817 (cînd a fost notificată pentru prima dată în delta Gangelui şi Brahmaputrei) pînă în anul 1923 s-au dezvoltat 6 pandemii de holeră care au urmat marile drumuri comerciale sau/şi căile procesiunilor religioase (143) ;

*a.* Afganistan, Iran, Marea Caspică, fluviul Volga.

*b.* Golful Persic, Siria, Asia Mică, Turcia, Europa.

*c.* Marea Roşie, Egipt, bazinul mediteranean.

După anul 1923 (cu excepţia unei epidemii izolate în Egipt în anul 1947 şi în Ucraina în timpul celui de-al II-lea război mondial), holera s-a retras în zonele „tradiţionale" din subcontinentul Indian (143).

Din anul 1961 evoluează cea de a 7-a pandemie de holeră (143, 216). Debutul acestei pandemii este în insula Sulawesi (Celebes), unde în 1937—1938 evoluase un focar epidemic (cu biotipul El-Tor) etichetat atunci ca paraholeră ; ulterior O.M.S. a considerat episodul respectiv ca focar de holeră (143, 215).

În această pandemie (a 7-a) cu excepţia holerei din Bangladesh, biotipul El-Tor a înlocuit biotipul clasic (143, 215).

Holera a „revenit" după mulţi ani de absenţă în Europa, U.R.S.S., Turcia, Italia ; a apărut de asemenea în Africa, la sud de ecuator, caracterizîndu-se prin implicarea cursurilor de apă pentru difuzarea în interior şi transmiterea, prin contact direct, într-o proporţie crescută (142, 143).

În 1978 s-au raportat cazuri de holeră (74 632 cazuri) din 40 de ţări din care 18 în Africa şi 19 în Asia ; în 1977 raportaseră holeră



Scanned with OKEN Scanner

34 din ţări (58 087 cazuri), în 1976, 26 de ţări (66 020 cazuri) (3, 143, 153, 194).

În condiţiile actuale holera poate să apară în orice ţară de pe glob datorită creşterii schimburilor şi circulaţiei rapide între ţări ; dezvoltarea unei epidemii, însă, are loc numai acolo unde standardul igienic este scăzut, există mari aglomeraţii umane, condiţii ecologice favorabile etc. (22, 86, 143, 153, 194).

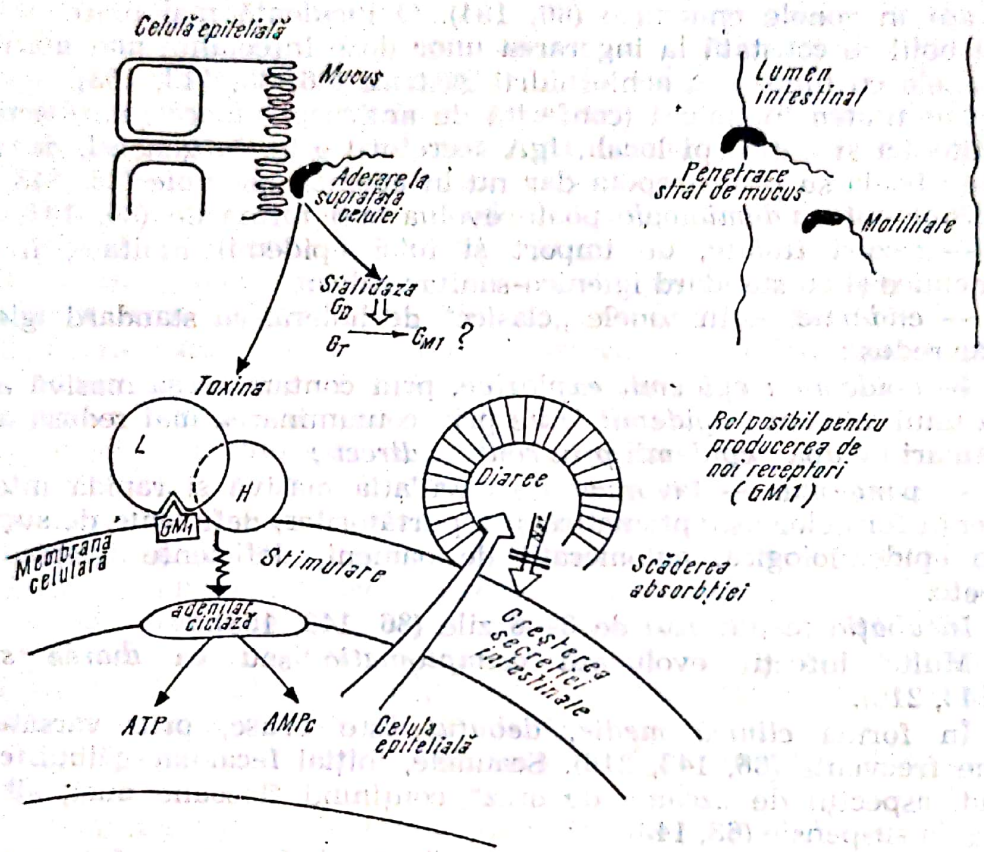


*Fig. 3* — Mecanisme patogenice în holeră.

*Rezervorul de infecţie* este reprezentat de om : bolnav sau purtător de germeni (143, 194). Omul bolnav elimină vibrionul holeric (prin scaune şi vărsături) încă din ultimele zile ale perioadei de incubaţie ; raportul între formele manifeste clinic şi cele inaparente este de 1/5—10 în infecţia cu biotipul clasic şi de 1/25—50 în infecţia cu biotipul El-Tor (143, 194).

Purtătorii asimptomatici (în special cei cu biotipul El-Tor) şi convalescenţii (3—5% din cazuri, mai ales copii, durata obişnuită de portaj de ≈ 2 săptămîni şi uneori mai mare în infecţia cu El-Tor) intestinali sau chiar biliari (mai ales vîrstnicii), au de asemenea un rol deosebit în menţinerea şi diseminarea holerei (143, 153, 194, 216).

Poarta de intrare este digestivă, vibrionii fiind introduşi în organism, pe cale orală, odată cu apa sau alimentele contaminate sau prin intermediul mîinilor murdare (142, 143, 153, 194, 216).

*Modalităţile de transmitere* a infecţiei sînt : transmiterea indirectă (apă, alimente, muşte, obiecte) şi transmiterea prin contact direct (rolul mîinilor murdare) (142, 143, 194).

Extinderea holerei depinde în principal de factorul hidric : apa de băut, modul de îndepărtare a apelor reziduale, apa pentru irigarea culturilor etc. (86, 142, 143, 194).

*Receptivitatea* la infecţie este generală ; ea este egală la adulţi şi copii în zone neendemice, dar este mai mare la grupa de vîrstă 1—5 ani în zonele endemice (86, 194). O incidenţă mai mare a infecţiei şi bolii se constată la ingerarea unor doze infectante mai mari şi la persoanele cu hipo- sau achlorhidrii gastrice (86, 88, 143, 153).

*Imunitatea* în holeră (conferită de anticorpi umorali antibacterieni şi antitoxici şi anticorpi locali, IgA secretori) este, în general, de scurtă durată ; boala se poate repeta dar nu în aceeaşi epidemie (86, 143, 146).

*Procesul epidemiologic* poate evolua sub formă de (86, 194, 215) :

— cazuri *izolate,* de import şi mici epidemii limitate, în zone neendemice şi cu standard igienico-sanitar ridicat ;

— *endemie* — în zonele „clasice" de holeră, cu standard igienico-sanitar redus ;

— *epidemic : epidemii explozive,* prin contaminarea masivă a apei sau a unui aliment ; *epidemii lente* prin contaminarea mai redusă a unei mase mari de apă ; *epidemii prin contact direct ;*

— *pandemic* — favorizat de circulaţia masivă şi rapidă interţări, existenţa formelor asimptomatice şi a purtătorilor, deficienţe de supraveghere epidemiologică, aglomeraţii de oameni, deficienţe igienico-sanitare etc.

*Incubaţia* medie este de 3—6 zile (86, 143, 153).

Multe infecţii evoluează *asimptomatic* sau ca *diaree simplă* (86, 143, 216).

În forma *clinică medie, debutul* este brusc, prin vărsături şi scaune frecvente (86, 143, 216). Scaunele, iniţial fecaloide-gălbui, capătă curînd, aspectul de „zeamă de orez" conţinînd flocoane mici, albe, de mucus în suspensie (68, 143).

Volumul scaunelor este enorm (litri) şi frecvenţa foarte rapidă (68, 86, 143). Vărsăturile, la început alimentare, iau, destul de repede, şi ele aspectul de „zeamă de orez" (68, 86, 143).

Ca urmare a pierderilor importante şi rapide de apă şi electroliţi prin scaune şi vărsături bolnavul evoluează spre deshidratare, cu şoc hipovolemic, oligurie şi anurie, acidoză metabolică, crampe musculare etc. (68, 86, 143). Părţile moi se strîng, pometii obrajilor sînt căzuţi, nasul se subţiază ; ochii sînt înfundaţi în orbite ; pielea de pe degete este uscată ; suprafaţa corpului devine rece (temperatura cutanată scade cu cîteva grade sub normal), lividă şi acoperită cu transpiraţie lipicioasă (68, 86, 143, 153).

Pulsul devine rapid, slab, filiform pînă la imperceptibil (86, 143). Tensiunea arterială scade (hipotensiune) ; de multe ori nu mai poate fi înregistrată (86, 143). Diureza se reduce treptat dar repede : oligurie şi curînd anurie (86, 143). Respiraţiile sînt frecvente şi superficiale (acidoza metabolică) ; aerul respirat este rece ; vocea stinsă (68, 86, 143, 216).



Scanned with OKEN Scanner

Mușchii arată ca niște „bare" întinse" sau „fragmentate" din cauza violenței contracțiilor (determinate de tulburările electrolitice) (86, 143).

Bolnavul este agitat, neliniștit, torturat de crampe ; devine apoi apatic, dar cu conștiența păstrată ; uneori însă, devine obnubilat și poate intra într-o stare de comă (68, 86, 143, 153).

Evoluția se face în trei direcții : moarte, convalescență rapidă, reacție febrilă (68, 143). Moartea se produce prin șoc hipovolemic și acidoză la 20—30 de ore de la debut (86, 143).

Cînd vărsăturile și scaunele se reduc, reapare pulsul, crește tensiunea arterială, se încălzesc tegumentele, se reia diureza ; în cîteva zile, apoi, bolnavul este recuperat (68, 86, 143, 153).

*Holera tifoidică* Constituie o modalitate evolutivă, în care pielea bolnavului se încălzește, pulsul revine la normal, diureza se reia, dar apare o reacție febrilă de intensitate variată ; uneori febra este foarte asemănătoare cu cea din febra tifoidă (68, 86, 143). Hiperpirexia apare rar în holeră (temperatura axilară ajunge la 41,5°C, cea rectală la 42,8°C) ; aceste cazuri evoluează invariabil spre moarte (68, 86, 143).

*Holera sicca* este o formă clinică, inevitabil fatală (143).

În aceste cazuri, scaunele diareice și vărsăturile, nu apar sau sînt reduse numeric ; șocul se instalează foarte repede, ca și cînd bolnavul ar fi ingerat o doză maximă de otravă (86, 143).

*La copil,* senzoriul este mai intens afectat ; apar convulsii ; hipoglicemia și febra sînt mai frecvente decît la adulți (86, 143).

*În epidemie,* cazurile severe apar la început și la sfîrșit (86, 143).

*Diagnosticul clinic* este ușor de stabilit în cursul epidemiilor (86, 143). Scaunele numeroase, asemănătoare cu zeama de orez, limba uscată, vocea stinsă, crampele musculare, anuria, sugerează holera (86, 143). La primele cazuri cu debut diareic, care pot sau nu să evolueze ca holeră tipică și a căror etiologie este absolut necesar a fi stabilită, diagnosticul clinic este dificil (68, 143, 216).

*Diagnosticul de laborator* se face în felul următor (22, 33, 81, 111, 143, 165) :

— se însămînțează (în teren sau în laborator) o cantitate suficientă de scaun într-un tub cu apă peptonată (1% peptonă ; 0,5% NaCl ; pH 8,4) ; se incubează 8 ore, apoi se ia o picătură și se examinează la microscop pentru mobilitatea vibrionului ; se colorează cu Gram (vibrionul este Gram-negativ) ;

— o picătură de cultură se trece pe medii selective pentru 12 ore. Se cercetează coloniile suspecte pentru prezența vibrionului (aglutinare cu ser polivalent, apoi cu ser specific de tip) ;

— se efectuează testele pentru a diferenția vibrionul clasic de biotipul El Tor (sensibilitatea față de polimixina B și fagul Mukergee IV, hemoliza etc.) (vezi și cap. Principii generale și mijloace de diagnostic).

În cazul necropsiei unui decedat cu suspiciunea de holeră se recoltează cel puțin două porțiuni din intestinul subțire (fiecare în lungime de 13 cm) : una de deasupra valvulei ileocecale iar cealaltă din mijlocul ileonului ; aceste fragmente intestinale se ligaturează la capete și se introduc într-o soluție salină ; se trimit apoi, cît mai curînd posibil, pentru examinare, laboratorului de bacteriologie (143).



Scanned with OKEN Scanner

*Diagnosticul diferențial* trebuie făcut în primul rînd, între holeră și alte diarei acute infecțioase de alte etiologii (E. coli enterotoxic, Salmonella, Aeromonas etc.) și toxiinfecții alimentare, intoxicație cu ciuperci etc. (143, 146, 216).

*Obiectivele principale* ale *tratamentului actual* în holeră sînt (46, 143, 146, 153) :

*1.* Restabilirea și menținerea echilibrului hidroelectrolitic (și în același timp și acidobazic și metabolic) și

2. Eliminarea vibrionilor din tubul digestiv prin tratament antibacterian.

În viitor este posibil și un tratament patogenic prin influențarea (probată experimental) a mecanismelor patogenice și anume : aglutinarea sau „absorbția" vibrionilor prezenți în tractul intestinal ; „absorbția" și „blocarea" enterotoxinei înaintea fixării acesteia pe receptorii ($GM_1$) mucoasei intestinale ; inhibarea acțiunii enterotoxinei asupra adenilatciclazei ; diminuarea secreției hidroelectrolitice intestinale ; favorizarea absorbției intestinale de lichide și electroliți etc. (13, 41, 110, 132, 146, 210) (vezi și cap. Obiective și modalități generale de terapie și fig. 2).

1. *Restabilirea și menținerea echilibrului hidroelectrolitic (și acidobazic)* constituie prima urgență (143, 216).

Soluțiile de electroliți și conduita practică în restabilirea și menținerea echilibrului hidroelectrolitic sînt cele prezentate la paragraful respectiv din capitolul „Obiective și modalități generale de terapie".

Subliniem și aici că rehidratarea ar trebui să se instituie chiar la depistarea bolnavului și să fie continuată pe parcursul transportului acestuia într-o unitate spitalicească, special desemnată și corespunzător dotată (22, 143).

În aceste unități sau secții, pe lîngă disponibilitatea imediată și în cantități suficiente de soluții de electroliți (pentru rehidratare orală și parenterală), perfuzoare, dezinfectante, personalul trebuie să fie bine instruit și conștiincios (46, 146). Trebuie, de asemenea, să existe, cel puțin pentru cazurile severe, paturi speciale care permit recuperarea continuă și măsurarea volumului scaunelor (46, 143). Un astfel de pat este prevăzut cu un orificiu central în cearșaf și saltea, căptușit cu mușama sau cu alte materiale plastice și printr-o „mînecă" (din același material) este posibilă evacuarea scaunelor lichide (pe circuitul bolnav-orificiu-mînecă) într-o găleată (sau alt recipient) gradată, din material plastic și transparentă (46, 68, 86, 142, 143, 216). În figura 4 sînt prezentate cîteva tipuri de paturi pentru bolnavi de holeră.

2. *Tratamentul antibacterian* este indicat în holeră, de majoritatea autorilor, pentru că : reduce durata de eliminare a germenilor și deci scade contagiozitatea ; favorizează vindecarea clinică și bacteriologică (46, 68, 143, 153, 216). Unii autori indieni au arătat însă că în formele medii de holeră, folosirea antibioticelor nu pare să fie justificată deoarece nici evoluția bolii și nici dezvoltarea stării de purtător nu sînt influențate (120).

Dată fiind uneori severitatea bolii și potențialul foarte important de diseminare a infecției, părerea unanimă, la care subscriem, este că



Scanned with OKEN Scanner

tratamentul antibacterian este justificat și indicat în holeră (46, 67, 68, 78, 86, 143, 153, 216).

Tratamentul antibacterian se instituie la ≈ 2 ore de la începerea restabilirii echilibrului hidroelectrolitic (46, 143).

Antibioticul de elecție, atît pentru bolnavi cît și pentru purtători, este tetraciclina (46, 143). Se administrează pe cale orală în doză de 2 g/zi la adult și 50 mg/kilocorp/zi la copil, în prize egale la 6 ore interval, pe o durată de 3 zile (46, 86, 143, 153, 216).

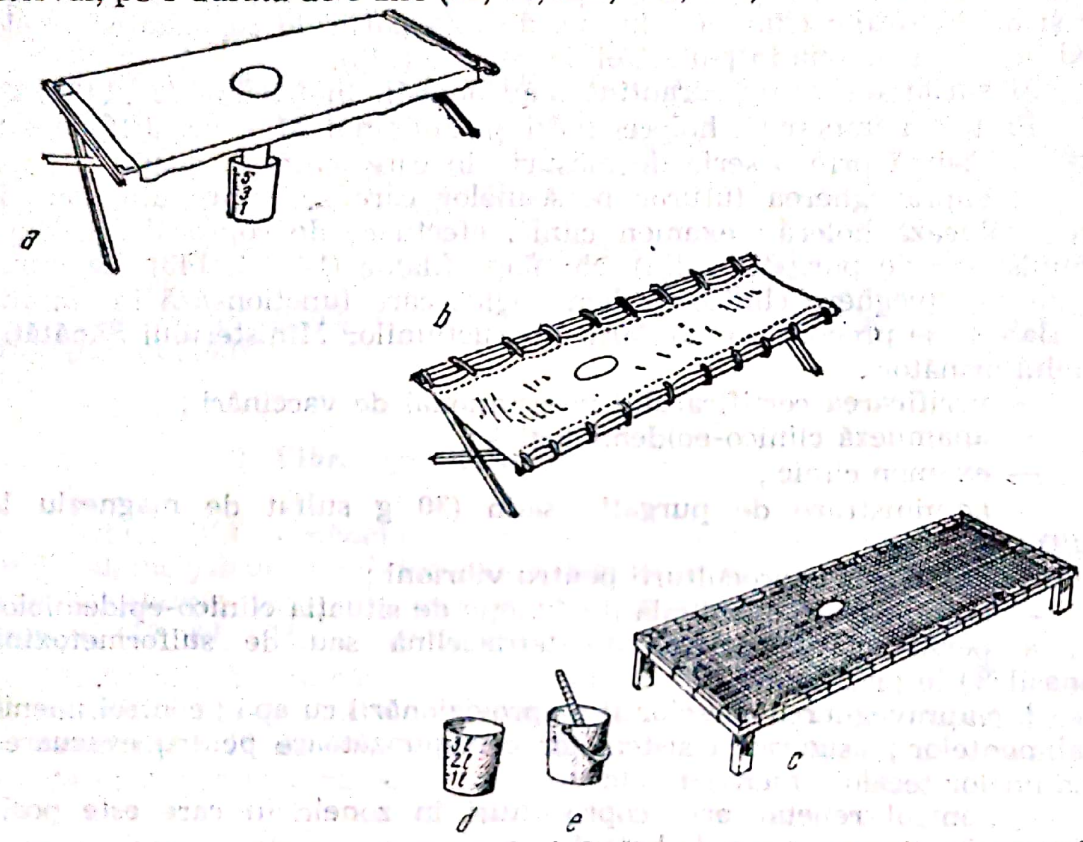


*Fig. 4* — Paturi pentru bolnavi de holeră : *a* — pat acoperit cu cearșaf din material plastic prevăzut cu o deschidere cu găleată gradată pentru recoltarea materiilor fecale ; *b* — pat de campanie (pînză întinsă pe un cadru de lemn) ; *c* — pînză de sac (din iută) întinsă pe un cadru de lemn : *d* — găleată gradată din material plastic ; *e* — găleată cu jojă. Toate paturile sînt prevăzute cu o deschidere pentru eliminarea materiilor fecale direct în găleata așezată dedesubt.

În lipsa tetraciclinei se pot folosi :

— Furazolidon (0,4 g/zi la adult și 5 mg/kilocorp/zi la copil, doză ce va fi divizată în prize egale la 6 ore interval), timp de 3 zile ;

— Cloramfenicol (2 g/zi la adult ; 50—75 mg/kilocorp/zi la copil, în prize egale la 6 ore interval) timp de 3—5 zile ;

— Sulformetoxină (Fanasil®) (2 g la adult și 0,5—1,5 g la copil — în funcție de vîrstă — în priză unică).

— *Cotrimoxazol* (IV comprimate pe zi la adult și 8 mg trimetoprim/zi la copil în 2 prize) timp de 3—5 zile (13, 46, 68, 86, 143).

Tratamentul antibacterian al purtătorilor se face cu tetraciclină (aceleași doze ca la cazurile clinice) timp de 5 zile (46, 143).



Scanned with OKEN Scanner

În privința dietei, repausului sau a unui eventual tratament simptomatic măsurile de aplicat sînt cele prezentate în capitolul „Obiective și modalități principale de terapie"

*Profilaxie și combatere.* În condițiile actuale de trafic internațional, importul de holeră constituie o amenințare reală pentru orice țară (22, 143).

Propagarea infecției, dezvoltarea unei epidemii și timpul necesar pentru lichidarea acesteia depind pe de o parte de nivelul igienico-sanitar și de condițiile climatice, iar pe de altă parte de capacitatea rețelei medicale de a acționa într-o astfel de situație (143).

Măsurile severe de carantină s-au dovedit ineficiente (22, 143, 153).

Protecția împotriva holerei (vezi și Buletinul M.S. nr. 3/1978) este însă realizabilă prin o serie de măsuri din care amintim doar :

*1.* Supravegherea tuturor persoanelor care se întorc din zone în care evoluează holeră : examen clinic, efectuare de coproculturi (după administrare de purgativ salin), chimioprofilaxie (13, 22, 143). La punctul de supraveghere clinico-epidemiologică care funcționează în spitalul „V. Babeș" se procedează, conform instrucțiunilor Ministerului Sănătății, în felul următor :

— verificarea certificatului internațional de vaccinări ;
— anamneză clinico-epidemiologică ;
— examen clinic ;
— administrare de purgativ salin (30 g sulfat de magneziu la adult) ;
— recoltarea coproculturii pentru vibrioni ;
— administrare eventuală (în funcție de situația clinico-epidemiologică a persoanei respective) de tetraciclină sau de sulformetoxină (Fanasil ®) în priză unică.

*2.* Supravegherea surselor și a aprovizionării cu apă ; control igienic al alimentelor ; asigurarea sistemelor corespunzătoare pentru evacuarea reziduurilor fecaloid-menajere etc.

*3.* Control repetat prin coproculturi în zonele în care este posibilă introducerea unui caz de holeră.

*4.* Organizare și dotare corespunzătoare a rețelei sanitare ; instructaje periodice pentru cadrele medico-sanitare ;

*5.* Educație sanitară eficientă a personalului muncitor din aeroporturi, posturi, puncte de frontieră, hoteluri, restaurante etc.

*Vaccinarea antiholerică,* practicată în cazuri individuale, nu și-a dovedit eficiența cu vaccinurile actuale : vaccinuri corpusculare omorîte prin diferiți agenți (exemplu căldură și fenol) (90, 146).

Încercări de imunizare specifică prin administrarea pe cale orală a unui vaccin viu, cu tulpini atenuate și Vibrio El-Tor, a dat rezultate nediocre (83, 90, 146).

S-a obținut uneori o creștere a imunogenității prin includerea la vaccinurile omorîte a hidroxidului de aluminiu, a unor adjuvanți uleioși sau prin absorbția vaccinurilor pe alaun (88, 90, 143, 146).

De asemenea, imunizarea cu toxoid preparat din toxină holerică înalt purificată și detoxifiată (prin formaldehidă sau glutaraldehidă) pare să confere un grad mai mare de protecție (88, 90, 146).



Scanned with OKEN Scanner

Cercetări recente confirmă ca vaccin optimal împotriva holerei, vaccinul de tip combinat, conţinînd toxoid şi antigen somatic (88, 90, 146). Toxoidul ideal ar fi cel preparat doar din subunităţi L (purificate şi agregate) sau prin tratarea enterotoxinei cu reactivi arginil specifici (care anulează activitatea biologică dar nu şi capacitatea imunogenică) (88, 90, 146).

În ceea ce priveşte componentul antigenic somatic cel mai efectiv ar fi lipopolizaharidul bacterian purificat şi poate (în viitor) fragmente imunodeterminante de lipopolizaharid (izolate şi eventual sintetizate) (88, 90, 146).

*În cazul apariţiei unei îmbolnăviri,* măsurile de combatere vizează : bolnavul şi suspecţii (depistare, izolare, declarare, dezinfecţie continuă şi terminală, tratament) ; contacţii (izolare, investigare, chimioprofilaxie) ; sursele de apă (hiperclorinare, fierbere ; control bacteriologic) ; alimentele (control ; tratare termică).

Implicarea întregii reţele sanitare în activitatea de supraveghere epidemiologică şi de laborator, de izolare a cazurilor clinice şi de control a surselor de apă şi alimente, trebuie susţinută şi de participarea întregii populaţii (143).

## 2. Vibrio parahaemolyticus

*Vibrio (V.) parahaemolyticus,* este un vibrion halofilic (împreună cu V. alginolyticus şi vibrionii care fermentează lactoza) care se deosebeşte biochimic de V. cholerae şi care nu aglutinează cu antiseruri de grup $0_1$ (42, 89, 111). Sensibilitatea la antibiotice este variabilă.

Tulpinile (în număr de 49) testate în spitalul nostru la laboratorul de microbiologie clinică (dr. V. Rusu) au avut cel puţin 3 determinanţi de rezistenţă ; 26 de tulpini aveau însă $\geqslant 6$ determinanţi de rezistenţă, de obicei variabili. Ordinea descrescîndă a eficienţei in vitro a antibioticelor a fost : cotrimoxazol, Ac. nalidixic, tetraciclină, cloramfenicol, gentamicină ; cefalotină, streptomicină, kanamicină, colistină ; carbenicilină, ampicilină (N. B. între grupele de antibiotice separate prin -;- sînt diferenţe semnificative statistic) (166).

Doza minimă infectantă este de $10^8$ germeni (42, 146, 148).

În intestin aderă de suprafaţa celulelor epiteliului intestinal ; aderenţa este un fenomen de suprafaţă şi nu rezultatul unor procese metabolice celulare (28, 111, 146). Interacţiunea aceasta are loc deci între suprafaţa celulei bacteriene şi celula epitelială (28).

Integritatea locului de inserţie a unui carbohidrat (glicoproteine sau glicolipide şi/sau lipopolizaharide) de suprafaţă celulară, pe membrana externă a peretelui celular bacterian este esenţială pentru aderenţă (28).

În intestin are apoi loc o etapă limitată de multiplicare (28, 146).

Nu se ştie dacă enteropatogenitatea *V. parahaemolyticus* se datorează proprietăţii invazive (asemănătoare Shigellelor sau unor Salmonelle), producerii unei enterotoxine (încă neidentificată) sau/şi a unei



Scanned with OKEN Scanner

citotoxine (28, 111, 146). Uneori pot fi implicate atît proprietăţile invazive cît şi cele toxigene (28, 146).

Enteropatogenitatea pare a fi în legătură cu un test Kanagawa pozitiv (producerea unei hemolizine de către vibrion în mediu special — Wagatsuma — conţinînd agar, concentraţii înalte de sare, hematii spălate, umane sau de iepure) (28, 89, 111, 148).

*Infecţia este răspîndită pe tot globul* (42, 148, 198). Incidenţa diareelor acute cu acest germene este mai mare în Orientul Îndepărtat (Japonia, China, Indochina, Filipine) la populaţiile care trăiesc pe coastele oceanelor şi mărilor (cu apă sărată) şi care consumă peşte (şi alte produse neprelucrate) termic (89, 148). Creşterea turismului internaţional şi traficului aerian şi consumul cu această ocazie a unor alimente „tradiţionale" şi „fructe" de mare au dus la apariţia a numeroase cazuri în special de toxiinfecţii alimentare cu *V. parahaemolyticus* (42, 89, 148, 194).

Sursa de infecţie este reprezentată de peştele marin, crabi, creveţi, stridii şi alte „fructe" de mare, apa (sărată) de mare (din jurul ţărmurilor) şi mult mai rar de omul bolnav sau eliminator convalescent de germeni (148, 198).

Transmiterea infecţiei se face pe cale orală prin : consum de peşte marin, crabi, creveţi etc., insuficient prelucraţi termic ; consumul unor altor alimente contaminate cu produsele de mai sus, cu ustensilele de bucătărie, sau cu germeni de la persoane bolnave sau eliminatoare de germeni ; consum de apă contaminată ; băi în ape sărate contaminate (şi înghiţire accidentală sau voluntară a apei respective) (148, 198, 203).

Receptivitatea este generală dar în raport şi cu doza infectantă, natura alimentului, aciditatea gastrică (131, 148, 198, 203).

*Incubaţia medie* este de 8—20 ore cu limite de la 2 la 48 ore (148, 198). Debutul este în general brusc cu dureri abdominale, greţuri şi vărsături urmate de diaree (86, 148).

În perioada de stare bolnavii prezintă diaree moderată (şi rareori severă), de obicei apoasă (şi mult mai rar sanguinolentă) (28, 78, 86, 148).

Un procent redus de bolnavi sînt febrili (febră moderată) (86, 148).

Deshidratarea consecutivă pierderilor de lichide şi electroliţi (prin vărsături şi diaree) este de obicei moderată şi numai în rare cazuri severă (86, 148).

Aspectele clinico-epidemiologice ale diareei acute infecţioase cu *V. parahaemolyticus* pot fi (28, 42, 78, 86, 89, 148, 203) :

— toxiinfecţie alimentară (cel mai adesea ; vezi cap. Toxiinfecţii alimentare) ;

— boli asemănătoare holerei (mai ales în zone cu endemie sau epidemie de holeră) ;

— diaree a călătorilor ;

— boală asemănătoare dizenteriei ;

— epidemie hidrică de diaree acută infecţioasă.

*Diagnosticul etiologic* se stabileşte prin izolarea *V. parahaemolyticus* din fecale, lichidul de vărsătură sau din alimentele incriminate (în acest caz peste $10^8$ germeni/gram) (111, 165).



Scanned with OKEN Scanner

Coprocultura se face pe medii selective : agar TCBS (thiosulfat, citrat, săruri biliare) sau BTB-Teepol agar (albastru de bromtimol-Teepol) (111, 165). Dacă însămînţarea nu se face imediat eşantionul de fecale poate fi păstrat în mediul Cary-Blair (111, 165).

Uneori este necesară (aşa cum recomandă unii autori) însămînţarea prealabilă în mediu de îmbogăţire (apă peptonată 1% conţinînd 3% NaCl — pH—7,2)) cu incubare de 16—18 ore şi apoi transfer pe medii selective (111, 165).

După izolarea şi identificarea germenului este recomandat a se face testul Kanagawa (beta-hemoliză pe mediul special Wagatsuma) ; majoritatea tulpinilor patogene din diarei acute infecţioase dau un test pozitiv (28, 111).

*Repausul, dieta, tratamentul simptomatic şi de reechilibrare hidroelectrolitică se aplică în funcţie de forma clinică* (vezi cap. Obiective şi modalităţi generale de terapie ; Holera şi Toxiinfecţii alimentare) (46, 78, 86, 203).

În privinţa *tratamentului antibacterian* acesta este indicat în cazurile severe şi în formele cu aspect clinic de dizenterie (46, 78, 86, 146, 203). Se recomandă tetraciclina (2 g/zi la adult ; 50 mg/kg. corp/zi la copil) timp de 3—4 zile (46, 78, 86, 148, 203).

Măsurile de *profilaxie includ* (78, 86, 148, 198) :

— prepararea *termică* adecvată a peştelui marin, crabilor, creveţilor şi a altor „fructe“ de mare ;

— evitarea contaminării altor alimente cu produsele de mai sus încă neprelucrate sau cu ustensile de bucătărie şi recipiente în care au fost acestea ;

— refrigerare rapidă a peştelui ;

— evitarea îmbăierii (dar mai ales a înghiţirii apei) în ape contaminate sau oceanice în perimetrul oraşelor :

— igienă individuală şi alimentară etc.

### 3. Vibrionii neaglutinabili

Vibrionii neaglutinabili nu se deosebesc biochimic de *V. cholerae*, dar nu aglutinează cu antiserul de grup $0_1$ (89, 111).

Au fost implicaţi etiologic în cazuri de gastroenterite acute, unele asemănătoare cu formele uşoare sau medii de holeră ; de asemenea, au fost relataţi şi în toxiinfecţii alimentare, epidemii hidrice (ex. în Sudan), diareea călătorilor (86, 89, 111).

Mecanismul patogenic, neelucidat, pare asemănător cu al holerei (86, 89, 111).

Aspectele clinice, de diagnostic şi atitudinea terapeutică sînt similare cu cele din holeră (vezi capit. Holera).

### 4. Campylobacter (Vibrio) fetus

Campylobacter (C.) fetus (denumirea anterioară : Vibrio fetus) este un germene microaerofil, gram-negativ, curbat, cu aspect spirilar sau de virgulă (24, 111, 157). C. fetus ss. jejuni (subspecia predominant impli-



Scanned with OKEN Scanner

cată etiologic) este rezistent in vitro la peniciline, cefalosporine, rifampicină (32, 157, 206). Este însă sensibil (în proporţii variabile) la tetracicline, eritromicină (socotită antibiotic de elecţie), gentamicină, cloramfenicol şi chiar metronidazol şi furazolidon (32, 157, 206). Rezistă la temperatura ambiantă ≈ 164 zile iar la 4°C ≈ 61 zile (24, 157).

Locul de predilecţie al infecţiei este ileonul şi jejunul (24, 157).

Acest germene are proprietăţi invazive (a fost izolat şi din hemocultură) asemănătoare Shigellelor şi Yersiniei enterocolitica ; producerea probabilă a unor enterotoxine (asemănătoare celei holerice) şi citotoxine (ca Sh. dysenteriae 1) pot fi incriminate în mecanismul patogenic (24, 25, 32, 106, 107, 157, 206).

*Odată cu recunoaşterea speciei Campylobacter fetus* (în special subspecia jejuni şi extrem de rar intestinalis) *ca agent etiologic în diarei acute infecţioase,* s-au relatat *cazuri de diarei acute atribuite acestui agent patogen* (tot mai numeroase în ultima vreme) în S.U.A., Canada, Anglia, Scoţia, Suedia, Belgia, Africa de Sud, Ruanda etc. (24, 157).

Deşi datele epidemiologice sînt încă restrînse infecţia cu C. fetus pare să se întîlnească pe tot globul (24, 157, 206).

*Sursa şi rezervorul de infecţie* pot fi (24, 157) :

— omul : bolnav, convalescent (netratat poate elimina germenele timp de 5 săptămîni), purtător asimptomatic ;

— păsările vii sau tăiate (în unele izbucniri epidemice limitate ≈ 14—91% din păsările tăiate pentru consum au fost găsite contaminate) ;

— animale : vaci (nu fac o boală clinică), oi, porci, cîini (pot face o diaree pasageră), pisici ;

— apa.

*Transmiterea infecţiei* se face pe cale digestivă prin contact direct de la persoană la persoană (şi de la mamă la sugarul nou-născut) şi indirect, prin intermediul mîinilor murdare, apei, laptelui crud sau nepasteurizat, contaminat (cu fecale de animale sau în recipientul de colectare sau transport ; în recipient germenele poate persista pînă la 20 de zile) (157, 206).

*Receptivitatea este generală* dar sînt afectaţi în special copiii din grupa de vîrstă 1—5 ani ; dintre aceştia procentul cel mai mare de infecţie se întîlneşte la copiii mai mici de 2 ani (157). Se apreciază că C. fetus ss. jejuni ar fi responsabil de 4—8% din cazurile de diarei acute infecţioase (157).

*Incubaţia* este de 2—11 zile (24, 157). *Debutul este brusc* fie cu febră şi dureri abdominale urmate după 1—3 zile de diaree, fie cu o diaree acută febrilă (24, 157).

În perioada de stare, febra (uneori primul simptom de boală) este prezentă la majoritatea bolnavilor (24, 157).

Diareea iniţial apoasă, profuză, urît mirositoare, este urmată după 1—3 zile de scaune striate cu sînge, sau de emisiuni de sînge proaspăt în fecale sau de diaree mucopiosanguinolentă (24, 157). Diareea durează 3—5 zile dar pot surveni recrudescenţe şi recăderi (24, 157).



Scanned with OKEN Scanner

Durerile abdominale de tip colicativ, localizate în special periombilical pot fi uneori primul simptom de boală ; persistă în perioada diareică și în unele cazuri pot persista și după normalizarea scaunului (24, 106, 157).

Vărsăturile se întîlnesc la mai puțin de 1/3 din bolnavi (24, 86, 157) ; deshidratarea majoră nu apare decît la un procent redus de cazuri (86, 157).

Examenul clinic evidențiază o sensibilitate difuză abdominală și grade diferite (dar nu importante) de deshidratare (24, 86, 157).

Formele clinice principale, relatate în literatură sînt (24, 78, 86, 106, 107, 157) :

— gastroenterita acută febrilă (în special la copiii mai mici de 2 ani) ;

— diaree mucosanguinolentă febrilă (sindrom dizenteriform) întîlnită la toate vîrstele.

În ambele forme clinice de mai sus poate surveni o bacteriemie 86, 157) :

— diaree cronică, intermitentă ;

— colită acută (cu aspecte clinice, sigmoidoscopice, radiografice și histologice asemănătoare colitei ulceroase).

Într-un context epidemiologic cunoscut, datele clinice pot fi deseori sugestive pentru diagnostic (24, 86, 157).

Examenul coprocitologic evidențiază prezența a numeroase polinucleare în scaun ca în oricare diaree infecțioasă (invazivă) (86, 157).

Diagnosticul etiologic se poate suspiciona ferm și rapid prin evidențierea germenilor (cu morfologia lor caracteristică) pe frotiuri proaspete de fecale, prin examinare la un microscop cu contrast de fază (86, 157).

Confirmarea diagnosticului se face prin izolarea germenului (și apoi identificarea sa) în coprocultură (157). Aceasta se face pe medii speciale cu agar (Columbia) — sînge, antibiotice pentru „supresarea" celeilalte flore bacteriene (Vancomicină ; polimixină B + trimetoprim ; amfotericină B+cefalosporină etc.) (24, 111, 157).

Uneori (la cazurile cu bacteriemie) germenele poate fi izolat prin hemocultură (111, 157).

Suspiciunea clinicianului trebuie transmisă medicului de laborator pentru ca acesta să efectueze coprocultura și hemocultura pe mediile și în condițiile necesare pentru izolarea acestui germene (111, 157).

Diagnosticul diferențial se face în raport cu forma clinică (24, 106, 107, 157) :

— gastroenterită cu diaree apoasă : cu alte diarei prin enterotoxine ;

— diaree mucosanguinolentă febrilă : cu dizenteria Shigellozică, diareea cu E. coli invazivi ; uneori cu diarei cu Yersinia enterocolitica etc. ;



Scanned with OKEN Scanner

— sindrom dureros abdominal : cu apendicita, adenita mezenterică, invaginaţia intestinală, etc. ;

— diaree prelungită sau cronică : cu colita ulceroasă.

*Repausul, dieta şi tratamentul simptomatic şi reechilibrarea hidroelectrolitică se aplică în funcţie de forma clinică* (78, 86, 157).

*Tratamentul antibacterian* este recomandat de majoritatea autorilor deoarece scurtează boala clinică şi scade durata de eliminare a germenilor (la 48 ore pe cînd fără tratament poate dura pînă la 5 săptămîni) (24, 157). Deşi nu sînt studii controlate, eritromicina pare să fie antibioticul de elecţie : se administrează în doză de 50 mg/kg/zi, per os, timp de 3—5 zile (24, 32, 106, 157, 206).

În unele cazuri (cu germeni sensibili) poate fi utilă şi tetraciclina (32, 206).

În cazurile severe cu bacteriemie unii autori au folosit cu succes gentamicina, pe cale generală (157, 206).

Măsurile profilactice principale sînt : respectarea regulilor de igienă individuală şi alimentară ; evitarea consumului de lapte crud (pasteurizarea este o metodă eficientă de profilaxie) ; control sanitar şi veterinar adecvat (24, 86, 157).

Scanned with OKEN Scanner

# *B.* Entităţi clinice produse de bacterii gram-negative

## 1. Shigella

*Dizenteria acută bacteriană* este o boală infecţioasă acută, specific umană, caracterizată clinic prin : febră, colici abdominale, tenesme rectale, scaune mucosanguinolente, iar anatomopatologic prin leziuni rectosigmoidiene uneori sugestive (8, 30, 46, 75, 86, 124).

În marea majoritate a cazurilor *dizenteria acută bacteriană este determinată de infecţia cu Shigelle* (8, 30, 86). Mai rar, acelaşi tablou clinic poate fi cauzat de infecţia cu unele Salmonelle (ex. S. typhi murium), E. coli invazivi, Campylobacter şi extrem de rar şi de alţi germeni (ex. Y. enterocolitica) (8, 13, 43, 75, 86, 124).

În cele ce urmează ne vom referi la dizenteria acută shigellozică, prototipul de diaree acută infecţioasă cu germeni invazivi care penetrează mucoasa intestinală, se multiplică în epiteliul intestinal şi produc distrugeri celulare şi ulceraţii ale mucoasei (tipul II de diaree acută infecţioasă).

*Shigellele,* sînt bacili gram-negativi, aerobi, imobili aparţinînd familiei Enterobacteriaceelor (86, 111). Sînt clasificate, antigenic, în 4 grupuri cu mai multe specii (86, 111) :

— grup A : Shigella (Sh.) dysenteriae, cu 10 serotipuri : Sh. dysenteriae 1 sau Sh. Shigae ; Sh. dysenteriae 2 sau Sh. Schmitzii şi grupul Large-Sachs ;
— grup B : Sh. Flexneri cu 6 serotipuri şi 9 subtipuri ;
— grup C : Sh. Boydi cu 15 serotipuri ;
— grup D : Sh. Sonnei.

În ţara noastră în perioada actuală, Sh. Flexneri este cel mai frecvent izolată (în peste 75% din dizenteriile confirmate bacteriologic) (30, 46, 194, 201).

În anul 1978, din cele 1369 tulpini de Shigella izolate în spitalul „V. Babeş", la Laboratorul de Microbiologie Clinică (166), ≈ 60% au fost Sh. Flexneri, ≈36% Sh. Sonnei, şi în rest, Sh. Boydi (53 tulpini) şi Sh. Schmitzii (2 tulpini).

Infecţiile cu Sh. dysenteriae 1, cîndva predominante, au scăzut mult în incidenţă. În ultima vreme, au apărut, însă, epidemii cu tulpini de

Sh. dysenteriae 1 cu patterne diferite de rezistenţă la antibiotice în America Centrală (Guatemala, Mexic), S.U.A. (cazuri importate), Bangladesh, Sri-Lanka (27, 86, 156).

Sh. Sonnei este specia predominantă în Anglia, S.U.A. Japonia etc. (78, 86, 194).

Sh. Boydii se întîlneşte mai frecvent decît în ţara noastră, în Orientul Mijlociu (78, 86, 180, 194).

Rezistenţa Shigellelor la antibiotice este variabilă, în raport cu serotipul, perioada de timp, localizarea geografică şi cu antibioticele folosite, în zonele respective (166, 194).

Din 2454 tulpini de Sh. Flexneri, testate în Laboratorul de microbiologie clinică din Spitalul „V. Babeş" 504 erau sensibile la antibioticele folosite ; restul tulpinilor prezentau 1—2 determinanţi sau >7 determinanţi de rezistenţă (166). Ordinea descrescîndă a eficienţei in vitro a antibioticelor, a fost : colistină ; gentamicină ; acid nalidixic, kanamicină, furazolidon ; cotrimoxazol ; cloramfenicol ; tetraciclină ; ampicilină (Prin semnul —;— au fost separate antibioticele între care existau diferenţe, statistic semnificative, de activitate antimicrobiană).

Din 933 tulpini de Sh. Sonnei, testate la acelaşi laborator, doar 132 au fost sensibile la antibioticele de testat (166). Majoritatea tulpinilor prezentau 1—4 sau ⩾7 determinanţi de rezistenţă. Ordinea eficienţei in vitro a antibioticelor a fost aproape similară cu cea de la Sh. Flexneri, cu excepţia faptului că tetraciclina se situa înaintea cotrimoxazolului (166).

Patogenitatea Shigellelor pentru om, este un fapt bine cunoscut, iar doza minimă infectantă de germeni este de numai $10^1 — 10^2$ (13, 43, 75, 86, 124, 146).

Germenii viabili care au depăşit bariera gastrică pot produce o diaree acută infecţioasă dacă sînt invazivi sau/şi toxigeni (13, 43, 112).

Pînă nu demult, se ştia că doar Sh. dysenteriae 1 (b. Shiga) elaborează o exotoxină, cu efecte biologice variate în funcţie de modelul experimental folosit (43, 97, 112, 124).

Astfel au fost demonstrate următoarele efecte (43, 97, 112, 124) :

— citotoxicitate pentru celule He La (dar nu şi activarea adenilatciclazei în culturi de celule adrenale Y1) ;

— neurotoxicitate la şoarece ;

— enterotoxicitate pe ansa ileală ligaturată de iepure ;

— inhibarea in vitro a sintezei proteice în sisteme de celule bacteriene şi de mamifere.

Această enterotoxină a Sh. dysenteriae 1 este în parte asemănătoare cu toxina holerică, fiind o proteină termolabilă cu greutate moleculară comparabilă (55 000—72 000) (43, 97, 112). Se deosebeşte însă de toxina holerică prin faptul că este capabilă singură să producă leziuni tisulare cu răspuns inflamator (97, 112).

În ultimii ani s-a demonstrat elaborarea unei exotoxine şi de către tulpini de Sh. Flexneri şi Sh. Sonnei (96, 97). Existenţa acestei toxine explică prezenţa în serul bolnavilor cu infecţii cu Sh. Flexneri sau Sh. Sonnei, a anticorpilor neutralizanţi de tip IgM pentru toxina Shiga, ca într-o infecţie cu Sh. dysenteriae 1 (97).

Se pare că odată ajunse în jejun, Shigellele produc în lumen această enterotoxină care se leagă de receptorii de suprafaţă ai celulelor epiteliale, activează adenilatciclaza şi produce o diaree apoasă (secretorie) proximală, similară dar mai redusă ca în holeră (96).

Este etapa precoce sau de intestin subţire a infecţiei (43, 96, 97).

Cum Shigellele pot produce enterotoxină in vitro, se pare că localizarea intracelulară a bacililor nu este necesară pentru elaborarea toxinei (96, 97).



Scanned with OKEN Scanner

În colon Shigellele ating concentrații mari, de $10^6 — 10^8$/gram de materii fecale (43, 96), dar la acest nivel lipsesc receptorii pentru toxină (43, 96).

Nu este cunoscut mecanismul de atașare al Shigellelor față de suprafața mucoasei intestinale dar este dovedită invazivitatea lor care le permite penetrarea epiteliului intestinal (13, 43, 96, 124).

*Termenul de invazivitate* folosit unanim pentru descrierea pătrării Shigellelor în celulele epiteliale, este după părerea lui Craig (citat de 43) inadecvat deoarece Shigellele nu sînt mobile (43, 111, 124). Cum celulele epiteliale „înglobează" (ca în fagocitoză) Shigellele, abilitatea acestor bacterii de a stimula acest tip de comportament din partea unor celule epiteliale (dealtfel „calme", placide) ar trebui denumită (Craig, 1972) „seducție" bacteriană (43).

În ceea ce ne privește vom folosi însă termenul de invazivitate susținut și de unele date care urmează.

Invazivitatea Shigellelor este controlată genetic prin mai multe locusuri de pe cromozom ; este deci un control poligenic (86, 96).

Această proprietate permite Shigellelor penetrarea epiteliului colonului (43, 96, 124). Shigellele își continuă multiplicarea în citoplasma celulelor epiteliale ceea ce duce la producerea intracelulară de toxină (43, 96). În acest loc toxina inhibă sinteza proteinelor ribozomale, ducînd în final la moartea acestor celule, reacția inflamatorie, ulcerații mucoase și simptome de dizenterie acută (43, 96). Mucoasa colonului devine friabilă, acoperită cu un exsudat cu leucocite polinucleare. prezintă ulcerații superficiale și microabcese (86, 96, 124). Aria infecției se extinde prin transferul bacililor de la o celulă la alta (86, 96, 124). Din microabcesele respective se poate absorbi o endotoxină care să ajungă în circulația sistemică (86, 96, 124).

Extrem de rar Shigellele pot penetra într-atît mucoasa încît să ajungă în circulație și să determine o bacteriemie (14, 86, 124).

În infecții foarte severe cu Sh. dysenteriae 1 (în Bangladesh și în America Centrală) s-au raportat cazuri care au prezentat și anemie, trombocitopenie și insuficiență renală acută (103, 124). Autorii din Bangladesh au demonstrat, în parte, prezența în circulație a unei endotoxine care induce coagulopatie, microangiopatie renală și anemie hemolitică (ca într-un sindrom hemolitic-uremic) (103).

*Boala este răspîndită pe tot globul* dar este mai frecventă în zonele tropicale și subtropicale și/sau unde condițiile igienico-sanitare, socioeconomice și deprinderile igienice sînt deficitare (86, 194).

În raport cu vîrsta, morbiditatea cea mai crescută se înregistrează la copii de 1—5 ani (86, 194).

*Sursa de infecție* este reprezentată de omul bolnav și de eliminatorii de germeni (convalescenți sau cu infecții asimptomatice) (30, 86, 194).

*Transmiterea infecției* se face pe cale fecal orală prin contact direct cu produsul patologic al unor persoane infectate sau indirect, prin intermediul unor obiecte contaminate, apei (de băut, înot), alimentelor (fructe, zarzavaturi și legume, lapte, produse de cofetărie etc.), mușteloor (vectori mecanici) etc. (75, 86, 194).

*Receptivitatea postinfecțioasă* este specifică de serotip și are o durată relativ scurtă (90, 147).



Scanned with OKEN Scanner

Boala evoluează (din punctul de vedere al procesului epidemiologic) sub formă de : cazuri sporadice, endemie, epidemie : focare familiale, instituționale (și intraspitalicești), colectivități etc. Tipurile de epidemie pot fi : *de contact* (în familie, în colectivități) ; *hidrică* (sursa sau rețeaua de apă contaminată ; înot în apă contaminată) ; *alimentară* (27, 46, 86, 123, 160, 194).

*Incubația* medie este de 2—3 zile (limite 1—7 zile) (30, 78, 86). *Debutul* este deseori brusc, cu : colici abdominale, grețuri și uneori vărsături, frisoane, febră, curbatură, cefalee (46, 86). Aceste simptome de debut sînt urmate la scurt timp de scaune diareice (inițial fecaloide, apoase și apoi afecaloide mucosanguinolente sau mucopiosanguinolente), tenesme rectale, senzație falsă sau imperioasă de defecare (30, 46, 78, 86).

*Boala evoluează* sub forme clinice diferite : infecții asimptomatice, forme ușoare, medii și severe de boală (30, 46, 86).

În general infecția cu Sh. dysenteriae 1 produce cel mai adesea forme severe de boală ; infecția cu Sh. Flexneri, forme medii și ușoare de boală (rareori forme severe) ; infecția cu Sh. Sonnei determină de obicei forme atipice și ușoare de boală (uneori însă pot apărea și forme clinice severe) (46, 78, 86).

*Examenul clinic* evidențiază : o sensibilitate crescută pe cadrul „colic stîng, și (în majoritatea cazurilor), o „coardă" colică stîngă ; semne de deshidratare (în raport cu pierderile hidroelectrolitice prin diaree și vărsături) (30, 78, 86).

*Diagnosticul pozitiv* este sugerat de *date clinice și epidemiologice* și de *examenul coprocitologic* (abundența de leucocite polinucleare în scaun ; aspect comun diareelor acute infecțioase de tip II) (30, 78, 86, 180). Date sugestive de diagnostic pot fi evidențiate prin *rectosigmoidoscopie :* congestie difuză, fribilitate și hiperplazie foliculară a mucoasei rectosigmoidiene; ulcerații superficiale (uneori sîngerînde) de 3—7 mm ∅; hemoragii punctiforme submucoase ; depozite de mucus ; congestie și eroziuni ale sfincterului anal (30, 46, 78, 86, 180).

Diagnosticul etiologic se stabilește prin *coprocultură*. O atenție deosebită va fi dată recoltării scaunului (scaun emis spontan sau recoltare cu tamponul cu vată ; recipient pentru defecare ; coprocultoare), transportului probei la laborator (repede ; evitarea expunerii la frig a probei) și prelucrării (preferabil imediat) corespunzătoare (30, 78, 86, 111, 165, 180).

*Alte examene* paraclinice (printre care și tactul rectal, rectosigmoidoscopie, irigografie etc.) *sînt necesare uneori* pentru diagnosticul diferențial (vezi și cap. Principii generale și mijloace de diagnostic).

*Repausul la pat, dieta, restabilirea și menținerea* echilibrului hidroelectrolitic și *tratamentul simptomatic* se vor aplica așa cum au fost descrise la cap. „Obiective și modalități generale de terapie". Deși boala are o tendință importantă de vindecare spontană, *tratamentul antibacterian* este indicat de majoritatea autorilor și este justificat din următoarele motive :

— dizenteria este o infecție invazivă ;

— doza infectantă este foarte mică și diseminarea infecției este facilă și importantă ;



Scanned with OKEN Scanner

— tratamentul antibacterian grăbește vindecarea clinică și deseori și bacteriologică (6, 21, 30, 46, 67, 78, 86, 201).

În dizenteria cu Sh. Sonnei, în formele ușoare și medii de boală, în condițiile unui comportament igienic și a unui standard igienico-sanitar ridicat, unii autori, în mod justificat, recomandă renunțarea la tratamentul antibacterian (86, 215).

În condițiile țării noastre, unde predomină infecția cu Sh. Flexneri, tratamentul antibacterian este necesar (201).

*În unele cazuri* (forme ușoare sau medii de boală la persoane care nu lucrează în sector alimentar, colectivități de copii, aprovizionare cu apă) pot fi folosite „antiseptice" intestinale (Saprosan, Intestopan ®, Mexaform ®, Intetrix ®) (30, 46, 128, 144, 202).

La ceilalți bolnavi se folosesc antibiotice, ținîndu-se seama de principiile generale enumerate (la capitolul „Obiective și modalități generale de terapie") și de necesitatea realizării unor niveluri antimicrobiene eficiente în lumenul intestinului dar și în „grosimea" epiteliului intestinal (9, 30, 46, 201).

Un tratament „concordant" cu rezultatul testării sensibilității la antibiotice a tulpinii respective de Shigella (antibiograma) are șanse de succes în 85—95% din cazuri ; un tratament „discordant" cu antibiograma are totuși șanse de succes în 40—44% din cazuri, explicate prin nivelurile antimicrobiene intraluminale extrem de înalte pentru unele antibiotice și prin procesul de vindecare spontană.

Sensibilitatea la antibiotice a Shigellelor (variabilă în timp, după localitate, antibiotice folosite în unitatea și în zona respectivă etc.) și datele de farmacologie clinică cunoscute indică drept antibiotice de elecție în perioada actuală, în țara noastră (și mai ales în București și teritoriile învecinate) tetraciclina și cotrimoxazolul (30, 46, 201).

În ceea ce ne privește, noi folosim la adulți tetraciclina iar la copii cotrimoxazolul cu o eficiență clinico-bacteriologică de 85—90%. În cazurile atipice sau ușoare (la persoane care nu lucrează în sector alimentar, aprovizionare cu apă, colectivități de copii) folosim „antiseptice" intestinale (Saprosan, Mexaform ®, Intetrix ®etc.).

*Tetraciclina* se administrează în tratament scurt (în „șoc") în doză de 4 g (2 g inițial luate deodată, apoi cîte 1 g la intervale de 12 ore).

Unii autori folosesc un tratament cu tetraciclină în doză unică (2,5 g deodată) (78, 86).

În unele cazuri în locul tratamentului în „șoc" extins pe 24 de ore, folosim un tratament de 3 zile cu 2 g pe zi.

*Cotrimoxazolul* se administrează la copil în doză de 8—10 mg trimetoprim/40—50 mg sulfametoxazol/kg/zi, în două prize, pe cale orală ; uneori îl folosim și la adult (alți autori îl folosesc preferențial) în doză de 4 comprimate/zi (cîte 2 la 12 ore) ; tratamentul durează între 3—5 zile (30, 46, 67, 78, 86, 121, 134).

În locul antibioticelor citate mai sus pot fi folosite :

— *ampicilina*, în doză de 100 mg/kg/zi la copil și 2—3 g/zi la adult, repartizată în 4 prize, timp de 3—5 zile ; alți derivați sau preparate asemănătoare (ca amoxicilina) care au o resorbție intestinală mai importantă decît a ampicilinei



Scanned with OKEN Scanner

sînt mai puţin eficienţi (121). Un procent tot mai mare însă de tulpini de Sh. Flexneri sînt rezistente la ampicilină (166) ;

— *acidul nalidixic* (numai în cazuri excepţionale : toxicitate, toleranţă redusă, instalare rapidă a rezistenţei germenilor intestinali) în doză de 3—4 g/zi la adult şi de 20—50 mg/kg corp/zi la copil ; timp de 4—5 zile (78, 86, 121) ;

— preparate asemănătoare acidului nalidixic cum ar fi acidul *oxolinic, cinoxacina* (129, 161).

Nu recomandăm folosirea sulfamidelor neresorbabile (ftalilsulfatiazol), a aminoglicozidelor, polimixinei B, colistinei şi nici a furazolidonului (46, 201).

Aceste antibiotice sînt cel mai adesea ineficiente, fie datorită rezistenţei bacteriene (sulfamide, streptomicină, furazolidon), fie nerealizării unor niveluri antimicrobiene eficiente în sînge şi deci în epiteliul intestinal (aminoglicozide, polimixină B, colistină, administrate per os ; furazolidon) sau local, în lumenul intestinului gros (furazolidon) (9, 30, 46, 201).

În mod excepţional şi numai în cazurile trenante (dealtfel rare) şi la purtători (de obicei de durată scurtă şi cu incidenţa redusă) se pot folosi (ţinînd seama de sensibilitatea tulpinii în cauză şi de antibioticele folosite anterior) asocieri de 2 antibiotice (unul cu acţiune „locală", neresorbabil şi unul care se absoarbe foarte bine şi determină niveluri tisulare importante) şi eventual şi un al treilea (neomicină, nitrofuran) pentru clismă (de 2 ori pe zi) (30, 46, 201).

Purtătorii convalescenţi (sau după infecţii asimptomatice) care nu s-au „sterilizat" după o cură (sau două) de antibiotice, nu trebuie să fie în continuare trataţi cu antibiotice (20, 30). Ei se pot vindeca spontan sau cu „antiseptice" intestinale (utile şi în diareea uneori reziduală după tratamentul cu antibiotice) (20, 30).

De asemenea în cazurile citate (formele trenante, purtători) pot fi folosite (singure sau asociate tratamentului antibacterian) şi medicamente care modifică mediul intestinal (vezi cap. „Obiective şi modalităţi generale de terapie"), făcîndu-l impropriu multiplicării germenilor (ex. Bactisubtil® (74, 191, 208).

În privinţa *tratamentului patogenic* (în afară de suspensiile de spori de B. subtilis — Bactisubtil®) se pot folosi acidul acetilsalicilic sau indometacina (inhibitori ai prostaglandinelor) în faza acută a bolii : este diminuată în acest fel pierderea de lichide şi electroliţi prin reducerea diareei apoase (30, 110, 146).

Medicamentele care inhibă motilitatea intestinală (difenoxilat, loperamide) sînt formal contraindicate (întîrzie vindecarea, cresc diareea) ; pot fi totuşi folosite cu prudenţă, pentru durată scurtă de timp, după terminarea tratamentului antibacterian, în formele cu diaree trenantă (67, 78, 86, 145).

În ţara noastră *dizenteria este o boală de izolare obligatorie în spital.* Externarea se face după ce 2—3 coproculturi (efectuate în convalescenţă) sînt negative.

Următoarele *măsuri de profilaxie* se impun întotdeauna :

— izolarea şi tratarea corectă a bolnavilor ;

— măsuri de sanitaţie (combaterea muştelor, depozitarea şi îndepărtarea corespunzătoare a reziduurilor, protecţia surselor de apă şi a alimentelor etc.) ;



Scanned with OKEN Scanner

— creşterea standardului dar şi a comportamentului igienic (spălare pe mîini după folosirea WC-ului, înainte de masă ; cei bolnavi să nu prepare hrană pentru alţii etc.) ;

— supraveghere epidemiologică a teritoriului ;

— controlul clinic şi bacteriologic al celor care lucrează în sectorul alimentar, aprovizionare cu apă, colectivităţi etc. (46, 86, 194, 215).

Chimioprofilaxia (de ex., cu tetraciclină) este doar excepţional indicată şi numai pentru perioade foarte scurte de timp, în colectivităţi restrînse şi în situaţii cu totul speciale (30, 46).

*Vaccinarea antidizenterică* rămîne încă un deziderat :

— vaccinarea cu anatoxină de Sh. dysenteriae 1 (inactivare prin formaldehidă ; adsorbită sau nu pe hidroxid de aluminiu) s-a dovedit ineficientă în administrare parenterală, deşi determina o creştere a titrului de anticorpi antitoxinici la maimuţe Rhesus (90, 96, 147, 198) ;

— vaccinurile (complete, cu celule întregi sau doar cu fracţiuni antigenice somatice) inactivate, de administrare parenterală s-au dovedit ineficiente (90, 198) ;

— vaccinuri asemănătoare administrate oral au dat unele rezultate bune dar inconstante şi este puţin probabil că vor fi ameliorate în viitor (90, 147, 198) ;

— vaccinurile vii de administrare orală par să aibă şanse în viitor (90, 147, 198).

Pentru a fi eficiente ele trebuie să colonizeze în intestin, să se multiplice, să stimuleze suficient imunitatea locală şi să nu fie patogene (90, 96, 147, 198). Chiar colonizarea în sine poate fi uneori un factor de virulenţă (146, 198).

Pînă în prezent tulpinile care colonizau mai bine în intestin (şi deci puteau fi utile pentru vaccinare), erau sau deveneau mai repede patogene ; au fost, destul de plastic, comparate de Thorne şi Gorbach (198) cu eroul „dedublat" al lui R. L. Stevenson : dr. Jekyll (tulpina bună vaccinatoare) şi Mr. Hyde (aceeaşi tulpină devenită, după colonizare, patogenă).

Dintre vaccinurile vii atenuate de administrare orală amintim (45, 90, 96, 112, 122, 147, 198) :

— vaccinurile cu tulpini streptomicin-dependente de Sh. Flexneri şi Sh. Sonnei : necesită doze mari, administrare de bicarbonat şi au o reversie apreciabilă (18%) spre virulenţă ;

— vaccinuri cu mutante hibride de Sh. flexneri şi E. coli K. 12 (atenuate prin încorporarea porţiunii xiloză-ramnoză din cromozomul E. coli K. 12 în genomul recipientului, Sh. flexneri) au dat unele rezultate promiţătoare dar inconstante ; deseori nu se „menţineau" suficient în intestin şi uneori redeveneau virulente ;

— vaccinuri cu tulpini de E. coli purtătoare de antigene de suprafaţă de Sh. flexneri : au fost bine tolerate (de adulţi şi copii), eficiente deseori, dar nu se puteau menţine suficient în intestin ;

— vaccinul viu atenuat Vadizen—Dr. Istrati, preparat în Laboratorul de Dizenterie al Institutului Cantacuzino şi-a dovedit (în repetate studii în colectivităţi închise) eficienţa şi inocuitatea chiar şi la copii de 1—3 ani ; reacţii minore s-au înregistrat la 5—22% din cazuri ; imunitatea postvaccinală este apreciată la 6 luni iar efectuarea de revac-



Scanned with OKEN Scanner

cinări, la aceste intervale de timp, ar asigura o protecţie eficientă (45, 91, 122, 194).

În viitor se prevede ameliorarea vaccinurilor vii orale prin folosirea unor tulpini care colonizează bine, stimulează suficient imunitatea locală pentru a proteja, dar care nu penetrează mucoasa, nu produc îmbolnăviri (chiar uşoare), nu redevin virulente şi nu difuzează (90, 96, 147, 198).

## 2. Salmonella

Tipurile de îmbolnăviri produse de salmonelle pot fi grupate astfel : tifoidice (S. typhi, S. paratyphi, A, B, S. cholerae suis) ; cu potenţial invaziv sistemic (S. cholerae suis etc.) ; enterocolite acute şi toxiinfecţii alimentare (cele mai comune manifestări clinice ale infecţiei cu Salmonella) şi infecţii localizate (10, 13, 86, 105).

Salmonellele (S) sînt bacili gram-negativi, aerobi, mobili (datorită cililor), necapsulaţi, nesporulaţi (10, 111). Se diferenţiază între ele prin caracterele biochimice şi prin structura antigenică (10, 111).

Din cele aproximativ 2 000 de serotipuri cunoscute, în ţara noastră, în perioada 1974—1979, au fost identificate 83 de serotipuri circulante din care 8 serotipuri noi (186).

Principalele serotipuri de Salmonella izolate de la om, în perioada de mai sus (in ţara noastră) au fost : S. agona, S. typhi murium, S. enteritidis, S. london, S. Bredenay, S. anatum, S. panama, S. bovis morbificans etc. (10, 186).

În spitalul „V. Babeş", în laboratorul de microbiologie clinică serotipurile de Salmonella izolate în 1978 au fost : S. agona (65,4%), S. enteritidis (13,2%), S. typhimurium (10,4%) ; alte serotipuri din grup CO (6,2%) ; alte serotipuri din grup BO (4,2%) (167).

În tabelul X este redat (modificat după V. Rusu) spectrul de rezistenţă la antibiotice al salmonellelor izolate la acest laborator în anul 1978.

*TABELUL X*

SPECTRUL DE REZISTENŢĂ (%) LA ANTIBIOTICE A TULPINILOR DE SALMONELLA IZOLATE LA SPITALUL „V. BABEŞ"
(LABORATOR DE MICROBIOLOGIE CLINICĂ) ÎN 1978

| Grupul de salmonele | ANTIBIOTICE | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Ampicilină | Streptomicină | Kanamicină | Gentamicină | Cloramfenicol | Tetraciclină | Colistină | Furazolidon | Ac. nalidixic | Sulfafurazol | Cotrimoxazol |
| GRUP BO | 85,1 | 31,5 | 85,8 | 5,8 | 81,8 | 45,6 | 0,9 | 20,5 | 76,3 | 95,9 | 66,7 |
| GRUP CO | 68,7 | 50 | 0 | 0 | 37,5 | 68,6 | 0 | 84,6 | 6,2 | 100 | 12,5 |
| GRUP DO | 12,5 | 12,5 | 13,3 | 0 | 6,3 | 14,3 | 0 | 33,3 | 6,2 | 81,2 | 0 |
| GRUP EO | 8 | 12,5 | 16,7 | 0 | 0 | 50 | 0 | 12,5 | 25 | 100 | 25 |

Tipul de îmbolnăvire determinat de Salmonelle este condiţionat de anumiţi factori în legătură cu agentul patogen (serotip, doză infectantă) şi cu organismul gazdă (vîrstă, stare de nutriţie, boli asociate etc.) (10, 13, 43, 86, 105).

Tipul de diaree acută infecţioasă produs de Salmonelle este tipul III (vezi tabelul III).

In cazul toxiinfecţiilor alimentare cu Salmonelle, (imbolnăvirea cea mai comună produsă de aceşti germeni), este vorba de ingestia unei cantităţi mari de germeni odată cu alimentele contaminate ; este tipul II (vezi tabelul IV) de T.I.A. (13, 124, 146).

Doza minimă infectantă este variabilă după serotip şi uneori după circumstanţe particulare (13, 124, 146). Astfel ea este apreciată a fi uneori de $10^2$ pentru serotipuri de S. agona şi S. typhi murium, de $10^4$—$10^6$ pentru S. typhi şi paratyphi şi de $10^6$—$10^8$ pentru alte salmonele şi deseori şi pentru serotipurile de S. agona şi typhi murium menţionate mai sus (13, 43, 124, 146).

Diminuarea aciditătii gastrice favorizează susceptibilitatea la infecţie în special în cazul febrei tifoide (13, 43, 86).

Salmonelele sînt patogene atunci cînd posedă sau dobîndesc abilitatea de a penetra mucoasa intestinală (13, 43, 86).

După depăşirea „obstacolelor antibacteriene" Salmonellele ajunse în porţiunea distală a intestinului subţire se ataşează de mucoasă (mecanism incomplet elucidat) şi o penetrează prin sau printre celulele epiteliale, fără a induce o distrucţie a mucoasei (13, 43, 124). Ajung astfel în lamina propria unde proliferează (13, 43, 124).

În aria respectivă a infecţiei sînt mobilizate polinucleare şi macrofage fiind indus un răspuns inflamator al macroorganismului (13, 43, 124). Bacteriile sînt fagocitate şi pot fi reţinute local, sau se pot multiplica în macrofage (13, 43).

Natura răspunsului inflamator intestinal pare să influenţeze deci tipul de boală care rezultă (13, 43).

Astfel în febra tifoidă şi uneori şi în alte salmoneloze sistemice se constată un răspuns inflamator cu celulele mononucleare (13, 124). Germenii pot rămîne viabili în interiorul macrofagelor şi sînt transportaţi spre ganglionii mezenterici şi apoi în circulaţia portală (13, 43, 124, 146). Rezultă bacteriemie şi semne sistemice ; bacteriile se pot apoi multiplica în celule reticuloendoteliale şi în alte ţesuturi extraintestinale (13, 146).

În salmonelozele netifoidice răspunsul inflamator este cu polinucleare ; acestea fagocitează Salmonellele respective şi le reţin în lamina propria (13, 124). Expresia clinică a infecţiei, în aceste cazuri, este de gastroenterită acută (13, 124).

Uneori însă şi aceste Salmonelle pot ajunge în circulaţia sanguină (13, 43, 124).

Unele tulpini de S. enteritidis şi de typhi murium secretă o enterotoxină care induce hipersecreţie în ansa ileală de iepure. Natura ei exactă nu este bine determinată (104, 124).

În unele cazuri eliberarea unei endotoxine, în intestin, agravează tabloul clinic (124, 203).



Scanned with OKEN Scanner

Nu detaliăm aici patogenia febrei tifoide şi a altor salmonelloze sistemice, neintrînd în scopul lucrării noastre.

După cum am mai afirmat, *diareile acute produse de Salmonella se manifestă clinic în majoritatea cazurilor sub formă de toxiinfecţii alimentare.*

Din aceste motive, datele de epidemiologie, clinică, diagnostic, tratament şi profilaxie, vor fi expuse la cap. Toxiinfecţii alimentare.

### 3. Escherichia coli

Infecţia *enterală cu Escherichia (E.) coli,* poate fi urmată de manifestări clinice diferite, în raport (cel puţin în parte) cu mecanismele patogenice implicate (13, 76, 86). Aceste mecanisme sînt în curs de elucidare (146, 204). În cele ce urmează vom prezenta unele aspecte patogenice generale ale infecţiei enterale cu E. coli şi apoi principalele mecanisme patogenice, particulare (postulate în momentul actual) din diareile acute produse de aceşti germeni.

Pentru producerea unei infecţii enterale şi în consecinţă a unei diarei acute cu E. coli, doza minimă infectantă a fost evaluată la $10^6$—$10^9$ germeni (13, 43, 124). Hipoaciditatea gastrică reprezintă un factor de creştere a susceptibilităţii la infecţie (13, 43, 86, 124).

După „depăşirea" „barierei" gastrice, condiţia esenţială pentru producerea unei diarei acute infecţioase este reprezentată de ataşarea la mucoasa intestinală şi de colonizarea acesteia (13, 43, 86, 124, 146, 204).

Ataşarea de mucoasa intestinală a tulpinilor de E. coli, este mediată de o serie de factori de suprafaţă cel mai adesea, de natură protidică (26, 56, 91, 110, 138, 181). Ei reacţionează cu receptori carbohidraţi, sterolici sau fosfolipidici de pe suprafaţa celulelor epiteliale intestinale (26, 91, 138, 181).

Mai bine caracterizate sînt unele proteine de suprafaţă, cu morfologie fimbriată şi proprietăţi antigenice (91, 138, 181).

Un astfel de antigen de suprafaţă cu structură fimbriată (pili) este antigenul $K_{88}$ de la unele tulpini de E. coli enteropatogene pentru purcei (91, 138, 181). Anticorpii faţă de acest antigen previn diareea la purceii respectivi ; tulpinile care „pierd" acest antigen nu mai sînt patogene (26, 56, 91, 110, 138, 181).

O altă proteină de suprafaţă, $K_{99}$, biologic asemănătoare dar antigenic diferită de $K_{88}$, a fost evidenţiată la tulpini de E. coli care produc diaree la viţei nou-născuţi (181).

În sfîrşit, la o tulpină de E. coli (H. 10407) izolată de la un bolnav cu diaree holeriformă (mediată prin enterotoxină) s-a evidenţiat o structură fimbriată, plasmidic controlată, similară biologic dar diferită antigenic de antigenul $K_{88}$ şi de alţi pili comuni sau de tip 1 (26, 204). Acest factor virulent, de suprafaţă, a fost denumit „factor antigenic de colonizare" (C.F.A.) (26,181). Prin pierderea lui, tulpina respectivă îşi pierde capacitatea de a adera la suprafaţa mucoasei intestinale, nu se mai multiplică în ansa intestinală şi nu mai produce diaree, deşi elaborarea unei enterotoxine nu este afectată (26, 138, 181). Acest factor este deci



Scanned with OKEN Scanner

necesar atît pentru aderare şi colonizare a intestinului dar şi pentru producerea bolii clinice şi a unui răspuns imun umoral în infecţia omului (181).

Sînt dovezi că între tulpinile de E. coli patogene pentru om (prin enterotoxine) ar exista un număr limitat de factori de colonizare, antigenic distincţi (91, 181). Sînt deci posibilităţi de identificare, caracterizare imunologică şi probabil de obţinere a unor „mijloace" de imunizare (90, 91, 110, 181).

Deşi din punct de vedere morfologic pilii tulpinilor enteropatogene de E. coli (pentru om sau animal) sînt similari cu cei ai tulpinilor neenteropatogene, s-au evidenţiat deja diferenţe structurale şi/sau funcţionale (110, 181).

Cum factorul antigenic de colonizare este sub control plasmidic, această proprietate patogenică poate fi deci transferată, cel puţin între tulpinile de E. coli (91, 110, 181).

Prin tehnica ELISA s-a demonstrat, existenţa unui titru important de anticorpi faţă de pilii unor tulpini de E. coli în laptele matern, în prima săptămînă după naştere, la femei sănătoase (56). Aceşti anticorpi erau de tip IgA secretori şi IgM, dar nu IgG (56). Totuşi aceşti anticorpi nu pot fi încă bine distinşi de anticorpii pentru lipopolizaharidele ce contaminează structura antigenică respectivă (56). Transferul pasiv al acestor anticorpi, prin lapte, la copilul sugar, l-ar proteja pe acesta de aderarea la mucoasa intestinală, colonizarea şi infecţia digestivă cu E. coli (56, 90, 147).

În afară de pili, şi capsula ar avea un rol în colonizare, dar acesta, nu este bine definit (138).

Astfel, s-a arătat, încă mai de mult, că în cazul unor tulpini patogene invazive de E. coli (vezi mai departe) capsula are un rol important prin diminuarea fagocitozei şi prin creşterea rezistenţei la activitatea bacteriostatică şi bactericidă a serului gazdei (124, 138). Dar capsula ar putea constitui şi o „substanţă adezivă" direct implicată în ataşarea bacteriilor de celulele epiteliului intestinal (124, 138).

Este de asemenea posibil ca şi alţi factori neidentificaţi să aibă un rol în ataşarea E. coli de mucoasa intestinului şi în colonizarea acestuia (124, 138, 181, 204).

După ataşarea de mucoasa intestinală şi colonizare, tulpinile de E. coli pot fi patogene pentru tractul intestinal prin elaborarea de toxine sau prin proprietatea invazivă ; în consecinţă, pot induce tablouri clinice diferite. În raport cu aceste proprietăţi tulpinile de E. coli care determină diarei acute la om pot fi grupate, actualmente, în 4 categorii, din care doar primele două sînt mai bine caracterizate (146).

a. *Diareea acută determinată de E. coli enterotoxigeni.* Unele tulpini de E. coli, aparţinînd unui număr restrîns de serotipuri (de cele mai multe ori deosebite de serotipurile zise „enteropatogene") au proprietatea, plasmidic controlată, de a elibera enterotoxină (13, 139).

*Enterotoxina* mai bine caracterizată este cea *termolabilă* (LT) : este inactivată 60° C, are o G.M. relativ mare şi este antigenică (13, 177). Din

punct de vedere antigenic și fiziologic se aseamănă cu enterotoxina holerică (13, 54, 73, 80, 177).

Acțiunea acestei enterotoxine termolabile este, probabil, similară toxinei holerice : prin intermediul „mecanismului" adenilatciclază-AMPc. (13, 54, 177).

Între tulpinile enterotoxigene de E. coli există variații cantitative în privința toxinogenezei (54, 177).

Tulpinile de E. coli care produc L.T. au o specificitate de specie, conferită probabil de unele structuri de suprafață (177, 204).

O altă enterotoxină elaborată de unele tulpini de E. coli este enterotoxina termostabilă (S.T.). Aceasta are o greutate moleculară mai mică și nu este antigenică (54, 79, 177).

Asemănător celeilalte toxine este și ea sub controlul plasmidic (177).

Deseori enterotoxina ST a fost evidențiată la aceleași tulpini care produc și L.T. (79, 177). Sînt însă și tulpini care produc doar un singur tip de enterotoxină (177).

Modul de acțiune al acestei toxine nu a fost bine descifrat, dar se pare că nu ar produce activarea adenilciclazei (177).

S-a raportat, recent (79), că ar activa specific guanilatciclaza intestinală și ar crește astfel nivelul guaninmonofosfatului ciclic (GMPc) intestinal ; deci secreția intestinală indusă de ST este mediată prin alt nucleotid ciclic, analog AMPc.

Tulpinile enterotoxigene (cu L.T. sau/și cu S.T.) de E. coli se multiplică la suprafața mucoasei intestinului subțire, nu penetrează suprafața epitelială și nu determină o reacție tisulară, ca și în cazul holerei (13, 177). Spre deosebire de vibrionul holeric, E. coli enterotoxic nu persistă în intestin mai mult de 48 de ore (de unde și durata mai scurtă a bolii) ; germenii respectivi sînt îndepărtați odată cu exfolierea celulelor mucoasei intestinale (cu durată de viață de aproximativ 2 zile) în lumen și cu secreția de lichide (110, 177).

*Factorii epidemiologici* implicați în diareile acute infecțioase determinate de E. coli enterotoxigeni nu sînt încă în totalitate elucidați (110, 177). Incidența îmbolnăvirilor este mai mare în zonele tropicale și subtropicale, acolo unde condițiile igienico-sanitare sînt deficitare (53, 64, 73, 110, 177, 196, 213). Acest fapt concordă și cu necesitatea ingerării unei cantități foarte mari de germeni ($10^8$) pentru producerea bolii, posibilă doar atunci cînd apa și mai ales alimentele sînt intens contaminate (53, 64, 73, 110, 176, 177, 178).

Alte date de epidemiologie sînt prezentate în cap. Diareea călătorilor (entitate clinică în care infecția cu E. coli enterotoxici ocupă o poziție etiologică principală).

*Manifestările clinice* ale infecției cu tulpini de E. coli *producătoare de LT* îmbracă următoarele forme (13, 64, 73, 79, 86, 110, 174, 178, 190, 213) :

— diareea călătorilor (indice al prevalenței infecției cu E. coli producător de LT într-o zonă geografică) ;

— diaree acută profuză, severă, asemănătoare holerei (întîlnită atît în țări fără îmbolnăviri de holeră dar mai frecvent în zonele în care holera este endemică) ;



Scanned with OKEN Scanner

— epidemii hidrice limitate de gastroenterită acută ;
— gastroenterită acută în secţii de sugari (infecţie intraspitalicească).

Tulpinile de E. coli *producătoare de enterotoxină ST* au fost implicate în cazuri de diaree a călătorilor şi în epidemii limitate de diaree infantilă (13, 79, 86, 169).

Formele clinice de boală variază în raport cu vîrsta, starea biologică a bolnavului, masivitatea infecţiei etc. (79, 86).

Se întîlnesc forme uşoare (cele mai frecvente), forme medii (asemănătoare diareei călătorilor) şi forme severe de boală (asemănătoare holerei) (79, 86, 178).

Aspectele clinice sînt cele descrise la cap. Holera şi Diareea călătorilor. *Diagnosticul etiologic* se stabileşte (în contextul clinico-epidemiologic) prin coprocultură şi prin demonstrarea producerii de enterotoxină (LT sau/şi ST) de către tulpina izolată (vezi cap. Principii generale şi mijloace de diagnostic).

*Repausul la pat, dieta, tratamentul simptomatic* şi *reechilibrarea hidroelectrolitică* se aplică în funcţie de starea clinică şi de evoluţie (a se vedea capitolul : Obiective şi modalităţi generale de terapie).

*Tratamentul antimicrobian* nu pare indicat (persistenţa E. coli în intestin nedepăşind de obicei 48 de ore) decît la copii mici cu forme severe sau prelungite de boală (110, 121). În acest caz pot fi utile în administrare per orală : neomicina (10 mg/kg/zi în 4—6 prize timp de 3—5 zile) ; colistina (10—20 mg/kg/zi în 4 prize) ; ampicilina (100 mg/kg/zi în 4 prize — 3 zile) ; cotrimoxazolul (8 mg trimetoprim/40 mg sulfametoxazol/kg/zi în două prize — 3 zile) (30, 46, 67, 86, 110, 121).

*Măsurile generale profilactice* (nespecifice) şi vaccinoprofilaxia (de viitor) sînt cele prezentate la cap. Diareea călătorilor.

b. *Diarei acute determinate de E. coli invazivi.* Încă din anul 1967 au fost identificate (de către Sakazaki) tulpini de E. coli care produc o boală clinică asemănătoare dizenteriei, keratoconjunctivită purulentă, după instilare în sacul conjunctival la cobai (test Serény pozitiv) şi care uneori chiar aglutinează cu antiseruri de Shigella (13, 25, 63, 64, 79, 86).

Studiul unor astfel de tulpini pe modele animale (cobai, iepure, maimuţe) a relevat un mecanism patogenic similar cu al Shigellelor (25, 79).

Doza minimă infectantă este însă apreciată la aproximativ $10^8$ germeni (13, 25, 79), ca şi pentru tulpinile enterotoxigene de E. coli.

Pentru ataşarea pe mucoasa intestinală şi apoi pentru invazia ei, s-a observat că tulpinile invazive de E. coli nu ar necesita pili (structurile fimbriate proteice, antigenice, de suprafaţă, amintite anterior) (25, 79). În absenţa acestora este probabil ca materialul mucopolizaharidic de suprafaţă să fie important în procesul invaziv (25, 124).

După contactul E. coli invazivi cu epiteliul intestinal, se produce (ca şi în cazul Shigellelor) o distrucţie localizată a marginii în perie a epiteliului (25, 43, 124). Bacteriile penetrează apoi în celulele epiteliale fie prin liza membranei celulare, fie printr-un proces de fagocitoză



Scanned with OKEN Scanner

(înglobare prin intermediul unei invaginații a membranei și „închidere" în vacuole legate de membrana citoplasmatică) cum se întîmplă și în infecția cu Shigelle (25, 43, 86, 124).

În celulele mucoasei intestinale are loc multiplicarea bacteriilor respective ceea ce duce la distrugerea celulelor epiteliale în cauză, răspuns inflamator cu polinucleare, eroziuni sau ulcerații epiteliale și semne clinice de dizenterie (25, 43, 86, 124).

De la acest focar de infecție, bacteriile invadează și distrug celulele adiacente, încît inflamația și leziunile se extind pe suprafața mucoasei colonice (25, 43, 86).

Această proprietate invazivă este controlată genetic printr-o multiplicitate de locusuri situate pe cromozomul bacterian ; ea nu este deci transmisibilă între diferitele tulpini (63, 64). Ea se poate pierde sau cel puțin diminua prin păstrarea tulpinii respective de E. coli în laborator (63, 64).

Tulpinile invazive de E. coli aparțin unui număr restrîns de serotipuri, de cele mai multe ori necuprinse între serotipurile zise anterior „enteropatogene" (63, 64, 139).

*Aspectele epidemiologice* sînt relativ puțin cunoscute (63, 86).

Incidența infecției este variabilă în funcție de timp și localizarea geografică, tipul și metodele de cercetare (63, 86). Astfel Sakazaki (citat la 63) a implicat tulpinile invazive de E. coli la 4% din bolnavii cu diaree spitalizați și la 1,6% din cei care au primit tratament ambulatoriu. Tulpini invazive de E. coli au fost de asemenea izolate la 20—30% din copii cu diaree internați în spital în Brazilia și în SUA, la 3,4% din bolnavi cu diaree a călătorilor în Mexic (63, 64, 73, 86). Studii mai recente au indicat însă o incidență mai redusă (64, 73, 86).

Procesul epidemogen este în mare parte similar cu cel al infecției cu E. coli enterotoxigeni (vezi cap. Diareea călătorilor).

Tulpinile invazive de E. coli au fost implicate în mai multe mici epidemii de „diaree dizenteriformă" la adult (ex. după consum de brînză contaminată, importată de SUA din Franța) și în cazuri sporadice de „enterocolită dizenteriformă" la adulți și copii (63, 64, 86).

*Tabloul clinic este greu de distins de cel al formelor medii de dizenterie shigellozică* (63, 86).

*Diagnosticul etiologic* se stabilește prin coprocultură : izolarea în procent mare de E. coli și absența altor agenți infecțioși invazivi ca Shigella, Campylobacter, unele Salmonelle etc. (86). Trebuie să se demonstreze apoi proprietatea invazivă a tulpinii izolate (test Serény, inoculare pe culturi celulare) (63, 64, 124) (vezi cap. Principii generale și mijloace de diagnostic).

*Tratamentul* general, simptomatic, patogenic și de reechilibrare hidroelectrolitică (în raport cu forma clinică de boală) sînt similare celor din dizenteria shigellozică.

Datorită faptului că etiologia nu poate fi repede (și uneori deloc) precizată și aspectul clinic este de infecție invazivă, majoritatea autorilor recomandă administrarea unui tratament antibacterian (46, 67, 86, 124). Se pot folosi : cotrimoxazolul (la copil și la adult), tetraciclina (la adult), ampicilina (la copil și adult) (46, 67, 86, 124).



Scanned with OKEN Scanner

*Măsurile generale profilactice* (nespecifice) și *vaccinoprofilaxia* (de viitor) sînt prezentate la cap. Diareea călătorilor.

c. *Diarei acute determinate de E. coli „enteropatogeni"*. Tulpinile de E. coli „enteropatogeni" (identificate serologic prin antigenele somatice O—K), erau cele care se încadrau în mai multe serotipuri izolate mai frecvent de la sugari cu diaree (13, 43, 64, 65, 83, 84, 197).

Patogenitatea lor era susținută de asocierea cu cazuri clinice de diaree și de datele epidemiologice (64, 86).

Odată cu evidențierea toxinogenezei (L.T. sau/și S.T.) unor tulpini de E. coli și a invazivității unor alte tulpini, s-a observat că serogrupurile (dealtfel reduse ca număr) din care făceau parte tulpinile de mai sus nu erau cele „clasice", etichetate ca „enteropatogene" (65, 83). De asemenea, s-a dovedit că serotipurile, „enteropatogene", izolate din epidemii de diaree la sugari, nu produc de obicei enterotoxine și nici nu au proprietăți invazive (65, 83).

Din aceste motive, serotiparea tulpinilor de E. coli izolate de la cazuri cu diaree părea la un moment inutilă deși metodele de determinare a capacității enterotoxigene sau invazive erau și sînt mult mai laborioase (65, 83).

Totuși s-au înregistrat multe cazuri de diaree în care tulpinile de E. coli izolate, aparținînd serotipurilor enteropatogene (dar lipsite de proprietăți enterotoxigene sau invazive) erau în mod cert implicate etiologic (84, 197).

Dintre aceste tulpini s-a dovedit că unele au proprietatea de a produce o citotoxină asemănătoare celei produse de Sh. dysenteriae 1 (26, 79, 110, 113, 146). Această citotoxină de E. coli este neutralizată de antitoxină față de Sh. dysenteriae 1 (79, 110, 113, 214).

Un efect citotoxic a fost dovedit și la unele tulpini de E. coli enteropatogeni H. 19 (O.26, K.60, H.11) pe culturi celulare Vero, HEp.2 și mai puțin pe liniile celulare MDCK și MRC5 (79, 143, 214). Acest factor citotoxic, era termolabil (complet distrus prin încălzire la 100°C timp de 30 minute) ; a fost parțial purificat pe gel de Sephadex și ar avea o G.M. mai mică de 30 000 (113, 214).

Bolnavii de la care s-au izolat tulpinile citotoxice respective au avut o gastroenterită cu diaree sanguinolentă (214). Nu se știe încă în ce măsură citotoxicitatea tulpinilor respective este implicată în producerea bolii (79, 113, 214).

Pe de altă parte am amintit că tulpinile de E. coli enterotoxigene și enteroinvazive aparțin, de obicei, unor cîtorva serotipuri, indiferent de zona geografică în care au fost izolate (64, 139).

Aceste fapte cumulate au reînnoit interesul pentru serotiparea tulpinilor de E. coli, pe lîngă determinarea proprietăților patogenice cunoscute (86, 146).

Se subliniază însă necesitatea unei game adecvate de antiseruri, urmăririi prospective, reevaluărilor repetate și testării pentru enterotoxine (ST, LT), invazivitate, citotoxicitate etc. (13, 86, 146).



Scanned with OKEN Scanner

Dintre numeroasele serotipuri „enteropatogene" relatate, aproximativ 13—15 sînt responsabile de 75% din diareele acute cu aceşti germeni (30, 64, 65, 84, 86, 197).

Incidenţa bolii este mai mare la copii mai mici de $2^1/_2$ ani şi mai ales la cei mai mici de 6 luni (30, 86, 194).

Din punct de vedere epidemiologic infecţia cu E. coli „enteropatogeni" se manifestă de obicei sub formă de mici epidemii (cu cazuri concomitente dar mai ales succesive) în colectivităţi de copii mici (30, 86, 194).

Sursa de infecţie o constituie copilul (bolnav sau purtător convalescent sau asimptomatic) şi mai rar personalul de îngrijire (30, 86, 194). Transmiterea infecţiei se face pe cale orală prin intermediul personalului de îngrijire iar uneori prin apă sau alimente contaminate (30, 86, 194).

*Aspectele clinice* principale sînt de gastroenterită acută cu scaune apoase şi mai rar de dizenterie acută (30, 86).

*Diagnosticul* este sugerat de contextul clinico-epidemiologic (30, 67, 86). Precizarea etiologiei poate fi făcută repede prin evidenţierea serotipurilor (cunoscute) enteropatogene în frotiuri din fecale, folosind tehnica imunofluorescenţei (30, 86). Cel mai adesea diagnosticul etiologic se stabileşte prin izolarea E. coli în coprocultură şi tiparea acestuia cu seruri specifice (30, 86, 194).

Tulpinile izolate (încadrabile sau nu între serotipurile „enteropatogene") trebuie să fie în continuare testate pentru producerea de enterotoxine, invazivitate, citotoxicitate etc. (86, 146).

*Măsurile terapeutice principale* sînt dieta, reechilibrarea hidroelectrolitică şi tratamentul simptomatic, aplicabile (în raport cu forma clinică) ca la toate diareele acute infecţioase (vezi cap. Obiective şi modalităţi generale de terapie).

Tratamentul antibacterian este recomandat de mulţi autori, dată fiind vîrsta mică şi uneori formele prelungite de boală ; se scurtează astfel durata bolii şi procentul coproculturilor pozitive (30, 86, 121).

Sînt indicate pentru tratament pe cale orală neomicina (100 mg/kg corp/zi în 4—6 prize timp de 3—5 zile), colistina (10—20 mg/kg corp/zi în 4 prize, 3—5 zile), cotrimoxazolul (8—10 mg trimetoprim/40—50 mg sulfametoxazol /kg/zi în 2 prize), ampicilina (100 mg/kg/zi în 3—4 prize) (30, 86, 121).

*Măsurile principale de profilaxie cuprind* (30, 67, 86, 121, 194) :

— trierea copiilor mici (chiar şi a celor fără diaree) la intrarea în colectivităţi ;

— măsuri de sanitaţie şi respectarea cu rigurozitate a tehnicii aseptice în îngrijirea şi alimentarea copiilor ;

— folosirea alimentării naturale, la sîn (sînt transferaţi astfel, de la mamă la copil, anticorpi specifici antipili, antipolizaharidici şi chiar antienterotoxici de E. coli) ;

— vaccinoprofilaxia (de viitor şi de aplicat eventual şi la mame pentru protecţia nou-născuţilor) (90, 147).

d. *Diarei acute cu tulpini de E. coli lipsite de proprietăţile patogenice acceptate.*



Scanned with OKEN Scanner

O tulpină de E. coli 0.15 (RDEC-1), izolată de la iepuri cu diaree asemănătoare celei produse de E. coli enterotoxigenic la om (prin durata incubației, aspectul diareei, absența polinuclearelor în fecale) s-a dovedit a fi foarte virulentă ; doza minimă infectantă a fost doar de 150 germeni (26).

Numeroase teste de patogenitate efectuate nu au putut dovedi o capacitate invazivă, sinteza de LT, ST sau de citotoxină asemănătoare celei produse de Sh. dysenteriae 1 (26). Singura „proprietate" mai particulară a acestei tulpini era capacitatea ei deosebită de a adera la mucoasa intestinală în număr extrem de mare (26). Aspectul aderării indica o multiplicare la suprafața mucoasei, asemănătoare cu a V. cholerae și a tulpinilor de E. coli cu antigen $K_{88}$ (26, 79, 113).

Autorii respectivi sugerează că poate tocmai această capacitate deosebită de aderare sau și eventual producerea unei enterotoxine sau citotoxine neidentificate, sau a unor mediatori ai inflamației (dealtfel identificați recent la unele tulpini de E. coli) să fie responsabile de producerea diareei (26).

Am amintit acest fapt deoarece este posibil în viitor identificarea și recunoașterea și a altor proprietăți patogene la tulpinile de E coli implicate în cazuri de diaree și lipsite de calitățile patogene recunoscute (enterotoxicitate, invazivitate, secreție de citotoxină, serogrup „enteropatogen") (146).

Recent, așa cum am întrevăzut și noi (146) s-a raportat un copil cu diaree cronică cu E. coli (rezolvată cu tratament antibacterian) ; caracteristică a fost prezența afectării marginii în perie a epiteliului intestinal, asociată cu aderarea importantă de bacterii (E. coli) asemănător infecției iepurilor cu tulpina de coli raportată mai sus (204).

Tulpina izolată de la acest copil (prin biopsie de mucoasă duodenală și culturi), era încadrabilă între serotipurile „enteropatogene", fiind E. coli 0.125 (204). Tipul de diaree produs semăna cu cel indus de tulpina E. coli 0.15 (RDEC-1) la iepuri (79, 204).

## 4. Yersinia enterocolitica

*Yersinia (Y) enterocolitica* este un germene facultativ anaerob, gramnegativ, mobil, cocobacilar, oval sau sub formă de bacil (111). Tulpinile de Y. enterocolitica sînt eterogene biochimic și au fost împărțite în 5 biotipuri (111). Serologic (în baza antigenului 0) sînt distinse cel puțin 17 serotipuri (86, 111). Este sensibilă in vitro la kanamicină, gentamicină, colistină, cloramfenicol și în proporții variabile (și mai mici) la neomicină și ampicilină (86, 111).

*Atașarea de mucoasa intestinală* și, poate, producerea unei enterotoxine sau penetrarea în mucoasa intestinală (similar Salmonelelor) ar fi mecanismele patogene implicate (29, 75, 86, 111, 117, 124).

Tulpinile izolate de la cazuri (rare) de diaree sanguinolentă (asemănătoare dizenteriei) s-au dovedit a fi invazive și in vitro, cînd au fost testate în culturi celulare de epiteliu uman, HEp-2 (117). Invazivitatea Y. enterocolitica ar explica patogenic și alte manifestări extraintestinale din Yersinioze, ca adenita mezenterică, abcese ale plăcilor Payer, septicemii și abcese metastatice în alte organe (29, 117, 124).

*Infecția este răspîndită în toată lumea* (86, 194). *Sursa de infecție este reprezentată de animale* (porci, cîini, iepuri, oi, cai, vaci, cerbi) sănătoase sau bolnave și de omul bolnav sau eliminator de germeni (sănătos sau convalescent ; acesta din urmă, netratat, poate elimina germenii prin scaun pînă la 2—6 săptămîni de la debutul bolii) (86, 164, 194).

*Transmiterea infecției* se face pe cale orală fie prin contact direct (prin intermediul mîinilor murdare), fie (mai adesea) prin contact indi-



Scanned with OKEN Scanner

rect prin alimente (carne, lapte, înghețată) sau apă (ex. de fîntînă) contaminate (86, 164, 194).

*Receptivitatea este generală* dar incidența infecției este mai ridicată la copiii mai mici de 5 ani (164, 194).

Din punct de vedere *epidemiologic*, diareele acute cu Y. enterocolitica pot apare sub formă de cazuri sporadice sau mici focare epidemice intrafamiliale sau în colectivități (creșe, grădinițe, școli, sanatorii, spitale) (86, 164, 194).

*Incubația* este, în medie, de 7—12 zile (86, 164).

*Debutul bolii* este cel mai adesea brusc, cu dureri abdominale, grețuri, vărsături (puțin numeroase) și diaree apoasă (86).

În perioada de stare bolnavul prezintă febră variabilă, dureri abdominale difuze (predominante însă în fosa iliacă dreaptă) scaune diareice apoase, vărsături (rare) (78, 86, 164). Unele cazuri pot prezenta scaune muco- sau mucopiosanguinolente (dizenterice) (86, 117).

La examenul clinic se constată grade diferite (dar de obicei moderate) de deshidratare și sensibilitate la palparea abdomenului, mai ales în fosa iliacă dreaptă (78, 86, 164). Uneori poate apare și un eritem macular pe membre, trunchi, abdomen (164, 194).

*Aspectele clinice* principale sînt de *gastroenterită acută febrilă* și, mai rar, de *enterocolită dizenteriformă* (78, 86, 117, 164, 194).

Evoluția fără tratament este de cele mai multe ori trenantă, dar spre vindecare spontană (78, 86, 164). *Diagnosticul etiologic* se stabilește prin izolarea (și apoi identificarea biochimică și serologică) Y. enterocolitica în coprocultură (78, 86, 164, 165). Coprocultura se face pe medii speciale ca mediul Leifson, dezoxicolat-agar, MacConkey, ADCL (identic cu cel folosit pentru Shigella); în acest din urmă caz după o incubație de 20 ore placa este citită și incubată din nou 24—48 ore, după care coloniile suspecte sînt repicate pe medii politrope (TSI; MIU) și pe mediul MacConkey (111, 165).

Un diagnostic rapid poate fi stabilit și prin tehnica de imunofluorescență pe frotiuri din fecale, folosind antiseruri specifice fluorescente (111, 164, 165, 194).

Retrospectiv diagnosticul poate fi precizat serologic (reacție de aglutinare etc.) (111, 164, 165, 194).

*Dieta, repausul, tratamentul simptomatic și reechilibrarea hidroelectrolitică* se aplică similar altor diarei acute infecțioase (vezi cap. Obiective și modalități principale de terapie).

*Tratamentul antibacterian* este recomandat de toți autorii, el scăzînd semnificativ durata eliminării de germeni, diminuînd durata bolii și prevenind diseminarea infecției (78, 86, 164).

Pînă la cunoașterea sensibilității la antibiotice a tulpinii respective pot fi folosite ampicilina (100 mg/kg/zi) sau tetraciclina (40—50 mg/kg/zi) (67, 78, 86).

*Măsurile de profilaxie, nespecifice,* sînt cele prezentate în capitolele „Toxiinfecții alimentare" și „Dizenteria shigellozică".



Scanned with OKEN Scanner

## 5. Aeromonas hydrophila şi shigelloides

*Aeromonas (A) hydrophila*, este un bacil gramnegativ, asporogen, mobil, cu un flagel monopolar (cînd este flagelat) (111, 130).

A fost izolat în unele cazuri sporadice de diaree. În cîteva cazuri boala clinică a fost asemănătoare holerei (cu scaune extrem de frecvente şi aspect de „apă de orez") şi a determinat insuficienţă renală acută prin deshidratare iş hipovolemie (179). Unele tulpini pot avea fracţiuni aglutinogene comune cu V. cholerae (130). La o tulpină izolată de la un adult cu diaree s-a identificat o toxină cu efecte citotoxice pe culturi celulare HeLa, oarecum asemănătoare celor produse de Sh. dysenteriae 1 (111, 124).

Mecanismul patogenic nu este bine cunoscut, dar cel puţin în cazurile severe pare similar cu al infecţiei determinate de V. cholerae (130, 179).

*A. shigelloides* a fost de asemenea relatat ca agent cauzal al unor diarei acute de tip gastroenterită, apărînd uneori în mici epidemii (86, 111).

Enterotoxina produsă de A. shigelloides este citotoxică în culturi tisulare HeLa (86).

Deşi în studii pe celule tumorale adrenale de şoarece produce modificări asemănătoare cu cele produse de enterotoxina termolabilă de E. coli, enterotoxina A. shigelloides este totuşi diferită cel puţin prin faptul că este termostabilă (86, 111).

*Aspectele epidemiologice* sînt puţin cunoscute, speciile genului fiind relativ rar izolate în cazuri de diarei acute infecţioase (86, 111).

*Aspectul clinic* este similar cu al diareilor cu E. coli enterotoxigeni, iar în cazuri severe cu al holerei (86, 130, 179).

*Diagnosticul etiologic* se stabileşte prin coprocultură şi prin cercetarea „calităţilor" patogenice ale tulpinii respective (producere de enterotoxină sau citotoxină) (86, 111, 130, 179).

*Tratamentul* este similar cu cel al holerei şi se aplică în raport cu forma clinică (86).

*Profilaxia* este nespecifică şi cuprinde măsurile generale de igienă alimentară (86).

## 6. Klebsiella pneumoniae

*Klebsiella (K) pneumoniae* poate fi enteropatogenă în circumstanţe deosebite, relatată fiind în special la nou-născuţi, prematuri, în infecţii nozocomiale (30, 39, 43). Anumite serotipuri au fost mai frecvent relatate: K.28, K.19, K.11, K.12 (39).

În aceste condiţii deosebite serotipurile respective, sugerau proprietăţi invazive şi citotoxice (39, 43, 75).

*Aspectul clinic* cel mai frecvent relatat este de gastroenterită acută febrilă (39).



Scanned with OKEN Scanner

În unele cazuri boala clinică a evoluat sub formă de enterită necrozantă (39).

Aspectele epidemiologice, clinice, terapeutice și profilactice sînt asemănătoare cu cele prezentate la cap. Diarei acute produse de E. coli „enteropatogeni" (39).

Diagnosticul se face prin coprocultură (neizolarea altor agenți infecțioși și izolarea cantitativ importantă a K. pneumoniae), prin excluderea altor posibilități etiologice și prin coroborarea cu datele clinico-epidemiologice (39, 86).

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

## C. Entităţi clinice produse de virusuri

Este unanim acceptat faptul că, asemănător bacteriilor, şi unele virusuri pot fi patogene pentru tractul intestinal şi pot produce diarei acute infecţioase.

Fiind deseori rezistente la acţiunea pH-ului acid gastric, unele virusuri (ingerate cu apă sau alimente contaminate) pot depăşi mecanismele de apărare ale gazdei şi să ajungă la mucoasa intestinală (13, 43, 75). Ele se pot replica în celulele epiteliale superficiale ale intestinului subţire şi pot produce, în consecinţă, o gastroenterită acută, fapt deja dovedit şi sugerat anterior prin datele epidemiologice, clinice şi prin neizolarea unor alţi agenţi infecţioşi cunoscuţi (13, 43, 75, 86).

Se admite astăzi că majoritatea gastroenteritelor acute infecţioase nebacteriene sînt produse de 2 grupe de virusuri asemănătoare reovirusurilor şi parvovirusurilor (13, 60, 61, 86, 209).

### 1. Rotavirusuri

*Rotavirusurile* (denumite astfel după aspectul morfologic al virionului) sînt virusuri ARN aparţinînd familiei Reoviridae (60, 61, 86, 209). Ele se deosebesc însă de genurile recunoscute anterior ale acestei familii şi anume reovirusurile şi orbivirusurile (60, 61, 209). Alte denumiri date acestor virusuri sînt : duovirusuri, reovirus-like agents, orbivirusuri etc. Noi vom utiliza denumirea de rotavirusuri (60, 61, 209).

Aceste virusuri au dimensiuni de 60—70 nm, o anvelopă externă, un nucleu hexagonal de 37 nm cu capsomere în spiţe de roată (60, 61, 209). Au o mare stabilitate în mediul extern, conservîndu-se bine la temperaturi scăzute (13, 60, 61).

Pînă în prezent sînt recunoscute 3 serotipuri dar a fost relatat recent şi un al IV-lea serotip (60, 61, 62).

Pot fi cultivate pe culturi de intestin fetal uman (60, 61, 62) ; cultivă însă mult mai dificil decît rotavirusurile animale (60, 61, 90).

Prin biopsii de mucoasă duodenală, jejunală și ileală s-au demonstrat (în cazuri clinice și în infecții la voluntari) leziuni importante ale celulelor epiteliale : distorsiuni microvilozitare, dilatații ale reticulului endoplasmic și ale mitocondriilor, creșterea lizozomilor și corpilor Golgi (37, 61, 183, 209). Nu s-au evidențiat leziuni în mucoasa gastrică sau a colonului (37, 183, 209).

Aceste leziuni erau acompaniate de prezența particulelor virale în zonele respective (37, 61, 183, 209). Ele persistă aproximativ 4—8 săptămîni (37, 60, 61, 183, 209).

Din punct de vedere patogenic impactul principal al acestor virusuri este pe stratul superficial al epiteliului duodenului, jejunului și porțiunii inițiale a ileonului (37, 183). Infecția celulelor epiteliale intestinale este prezentă doar în etapa simptomatică a bolii (37, 133, 209). Inflamația celulelor epiteliale respective (datorată replicării locale a rotavirusurilor) are drept urmare : scăderea nivelurilor de dizaharidaze ; tulburări severe ale transportului ileal de apă și electroliți ($Na^+$) ; defect specific jejunal de transport al sodiului stimulat de glucoză ; diminuarea absorbției facilitate de glucoză etc. (61, 184, 209). Aceste alterări ale transportului de apă și electroliți favorizează acumularea netă a acestora în lumenul intestinal și apariția diareei (184). Conținutul de $Na^+$ în scaun este mai redus (doar de 25 mEq/l) decît în diareile prin enterotoxine bacteriene (172, 184).

Activitatea adenilatciclazei epiteliale nu este modificată, ceea ce sugerează că secreția de ioni $Cl^-$ mediată de AMPc nu este stimulată și nu are rol în producerea diareei (172).

Rolul patogen al rotavirusurilor este independent de prezența altor infecții bacteriene sau parazitare asociate (13, 61, 86, 209).

*Infecția* cu Rotavirusuri *pare a fi răspîndită pe tot globul* (60, 61, 86, 194, 209). În țările în care infecția cu aceste virusuri a fost mai mult cercetată (SUA, Japonia, Anglia, Canada, Australia, Taiwan, India, Rhodesia etc.) s-a apreciat implicarea lor etiologică în 30—70% din gastroenteritele acute nebacteriene la copii în vîrstă de 6 luni — 3 ani (38, 50, 51, 60, 61, 98, 100, 101, 111, 125, 209).

Morbiditatea prin diaree acută cu rotavirusuri, pentru toate grupele de vîrstă a fost în Japonia de 2,4—15,8% (100, 101).

În zonele temperate (și în Japonia) diareea cu rotavirusuri este mult mai frecventă în anotimpul rece (lunile decembrie—ianuarie) ; în Taiwan (deși foarte apropiat de Japonia) incidența infecției este mult mai mare vara (51, 100, 101, 194, 209).

Rezervorul și sursa de infecție sînt reprezentate de bolnavi (în special copii) și de persoane cu infecții asimptomatice (adulți și copii) (61, 86, 194). Excreția rotavirusurilor în scaun poate atinge concentrații foarte mari (de $10^9$—$10^{10}$ particule pe gram de fecale) mai ales la copii ; la adulți excreția de virus este mult mai redusă (de unde și dificultatea diagnosticului etiologic în aceste cazuri) (37, 61, 101, 170, 209). Excreția virusului este mai importantă între a III-a — a IV-a zi de boală ; excepțional ea se poate prelungi pînă în a 23-a zi de la debutul bolii (61, 194, 209).



Scanned with OKEN Scanner

Transmiterea infecției se face pe cale orală, prin contact direct, contagiozitatea fiind foarte mare (40—70% în colectivități de copii mici) ; în unele cazuri infecția s-a transmis prin consum de apă contaminată (61, 98, 114, 125, 170, 194, 209, 212).

Receptivitatea la infecție și la boală este generală, dar diferită după vîrstă. Astfel nou-născuții par a fi protejați prin anticorpi specifici transmiși de la mamă pe cale sanguină dar și (mai ales) prin lapte ; anticorpi de tip IgA secretori au fost evidențiați în laptele matern pînă la 6—9 luni postpartum (35). Receptivitatea cea mai mare la boală o au copiii din grupa de vîrstă de 6 luni—3 ani (35, 61, 194, 209). După vîrsta de 3 ani >80% din copii au anticorpi specifici protectori (90, 194, 209). Adulții fac de obicei infecții asimptomatice (rezistenți prin infecții anterioare) (114). În unele situații epidemice (ex. în Suedia) ≈30% din populația unui orășel indiferent de vîrstă au făcut boala clinică (114). De asemenea s-au raportat și cazuri sporadice de boală la adult (ex. mama care își îngrijea copilul cu diaree cu rotavirusuri) (212).

Imunitatea se dezvoltă odată cu vîrsta și pare specifică de tip (61, 90, 147). Imunitatea locală intestinală (prin IgA secretori) este de primă importanță în prevenirea bolii (90, 147).

Din punct de vedere al procesului epidemiologic, diareea acută cu rotavirusuri poate surveni sub formă (19, 32, 50, 51, 60, 61, 98, 100, 101, 114, 125, 194, 209) :

— endemică și epidemică în colectivități de copii mici și școlare (curs primar) ;
— de epidemii hidrice (copii și adulți) ;
— de infecții nozocomiale (creșe, secții de nou-născuți) ;
— de cazuri sporadice (în afara anotimpului „epidemic") ;
— de diaree a călătorilor (în 4—7—12% din cazuri).

*Incubația* bolii este de 1—4 zile cu o medie de 32—36 ore (13, 86, 101). Debutul este relativ brusc cu febră, vărsături, diaree apoasă, dureri abdominale, cefalee (13, 61, 86).

În perioada de stare bolnavul prezintă : febră moderată ; vărsături, treptat diminuate ca frecvență ; diaree (3—10 scaune pe zi) cu scaune apoase, galben-verzui, cu mucozități și uneori cu scaune albe („hakuri" în Japonia) și foarte rar cu scaune mucosanguinolente ; dureri musculare, rareori ; erupții cutanate maculopapuloase, foarte rar (50, 51, 61, 86, 100, 137).

Deshidratarea este moderată ; *deshidratarea severă poate însă surveni la 10—20% din cazuri* (61, 86, 209).

Infecția se manifestă clinic mai sever la grupa de vîrstă de 6 luni—3 ani (61, 86, 90). La copilul mare și la adult manifestările clinice (cînd apar) sînt mai reduse ca intensitate și au o durată mai mică (61, 86, 209).

Majoritatea simptomelor diminuă în 1—3 zile, bolnavul vindecîndu-se în 4—8 zile ; durata bolii se poate uneori prelungi pînă la 14 zile (deci mai prelungită decît în diareile bacteriene prin enterotoxine) (13, 61, 86, 209).

În general evoluția este favorabilă, iar complicațiile (ex. invaginația intestinală) sînt rare (13, 61, 86, 209).



Scanned with OKEN Scanner

*Diagnosticul* poate fi sugerat de datele clinico-epidemiologice cînd există un caz index (61, 86).

Diagnosticul etiologic se confirmă prin (36, 37, 38, 50, 51, 60, 61, 101, 125, 209) :

a. — evidenţierea particulelor virale caracteristice în materiile fecale sau în mucoasa duodeno-jejunală, prin examen la microscopul electronic ;

b. — izolarea virusului pe culturi celulare monostrat (şi evidenţierea lui prin anticorpi fluorescenţi).

În ambele situaţii de mai sus, pentru diagnostic este necesară şi demonstrarea creşterii semnificative a titrului de anticorpi specifici ;

c. — reacţii serologice : imunoelectronomicroscopie, imunofluorescenţă indirectă, R.F.C. R.I.A., E.L.I.S.A. etc. În reacţiile serologice se folosesc fie antigene de rotavirusuri, fie material antigenic de virusuri care produc diaree la viţei (neonatal Calf diarrhea virus) (60, 61, 86, 209)

*Măsurile terapeutice de bază* sînt : dieta, reechilibrarea hidroelectrolitică şi tratamentul simptomatic care se aplică, în raport cu forma clinică, la fel ca în toate diareile acute infecţioase (vezi cap. Obiective şi modalităţi principale de terapie) (30, 46, 78, 86, 209).

Ca tratament specific a fost încercat experimental (în gastroenterita virală epizootică a şoriceilor şi în gastroenterita transmisibilă a purceilor) Ribavirina (Virazole®), un chimioterapic antiviral cu spectru larg (virusuri ARN şi ADN) (182). Preparatul respectiv s-a dovedit ineficient sau cu activitate slabă şi eratică, fapt explicat prin inactivarea lui datorită prezenţei inhibitorilor de guanozină în intestin (182).

*Măsurile curente şi principale de profilaxie* sînt cele relatate la diareile acute cu E. coli „enteropatogeni".

Se recomandă de asemenea (în mod justificat) folosirea mai largă a alăptării materne, care poate conferi protecţie (prin IgA secretori din laptele matern) copilului pînă la vîrsta de 9 luni (35, 90). După înţărcare ar fi util laptele de vacă cu conţinut ridicat de anticorpi faţă de virusul diareei viţeilor (foarte înrudit antigenic cu rotavirusurile umane) (90, 147).

Administrarea de anticorpi pe cale orală, la animale de experienţă a conferit acestora o protecţie eficientă la reinfecţii cu rotavirusuri (90, 147).

În viitor sînt perspective de realizare a unor vaccinuri de administrat pe cale orală la copii şi eventual şi la mamele neimune (90, 147).

## 2. Virusuri asemănătoare parvovirusurilor

Conţin ADN, au dimensiuni de 26—29 nm (60, 61, 86, 199, 209) şi sînt denumite după localităţile în care au fost izolate (60, 61, 199, 209) ; sînt rezistente la căldură, eter şi acizi (60, 61). Se aseamănă în unele privinţe cu virusul hepatitei A (60, 61).

Cel puţin 6 astfel de „agenţi" asemănători parvovirusurilor sînt asociaţi cu producerea unor gastroenterite acute.



Scanned with OKEN Scanner

Aceste virusuri sînt : *Norwalk* (Ohio), *Hawai* şi *Montgomery County* (Maryland) în S.U.A. şi agenţii *W*, *Harlow* şi *Ditchling* în Anglia (34 bis, 60, 61, 209).

Agenţii Hawai şi Montgomery County sînt morfologic identici dar imunologic diferiţi (60, 61, 199). În schimb virusul Norwalk este înrudit imunologic cu agentul Montgomery County (60, 61, 86, 199).

Infecţia cu aceste virusuri produce leziuni carateristice dar nespecifice în porţiunea proximală a intestinului subţire (60, 61, 209). Aceste leziuni constau din : scurtarea vilozităţilor, hiperplazia criptelor, infiltrarea laminei propria cu leucocite, vacuolizarea citoplasmei celulelor epiteliale etc. (60, 61, 209). Prin microscopie electronică s-a evidenţiat dilatarea reticulului endoplasmatic şi a mitocondriilor ; nu s-au evidenţiat particule virale la nivelul leziunilor (60, 61, 209).

Leziunile intestinale sînt prezente cu cîteva ore înaintea debutului bolii clinice dar pot apare şi în infecţii asimptomatice ; ele persistă cel puţin 4 zile, după amendarea fenomenelor clinice iar revenirea la normal se face în decurs de 6—8 săptămîni (60, 61, 86, 100, 209).

Ca şi în infecţia cu rotavirusuri, mucoasa gastrică şi a colonului nu sînt afectate (60, 61, 86, 209). Răspîndirea infecţiei cu aceste virusuri nu este cunoscută. Agenţii virali cunoscuţi pînă în prezent au fost relataţi în SUA, Japonia şi Anglia (34 bis, 60, 61, 209). Incidenţa infecţiei în diareea acută ar fi de 1,4% în Japonia (61, 101).

Sursa de infecţie pare a fi omul bolnav sau purtător asimptomatic (61, 86, 101, 194, 209).

Transmiterea infecţiei se face pe cale orală prin consum de apă, gheaţă sau alimente (stridii) contaminate sau prin înot în ape (lacuri, bazine de înot cu ape neclorinate) contaminate ; este posibilă, dar rareori, şi o transmitere pe cale respiratorie a infecţiei (60, 61, 194, 206, 209).

Rata infecţiei secundare în izbucniri epidemice ar fi de 20—30% (194).

Receptivitatea la boală este generală dar mai mare la adulţi decît la copii (61, 90, 194, 199, 209).

Imunitatea după boală este specifică de tip (90).

Procesul epidemiologic se poate manifesta sub formă de epidemii (mai ales hidrice) sau de cazuri sporadice (61, 86, 194).

*Incubaţia bolii* este de 2—6 zile (şi uneori 8 zile) (61, 86, 209). Debutul este brusc cu vărsături, greţuri, dureri abdominale, cefalee, manifestări respiratorii superioare discrete, febră mică sau moderată (61, 86, 209).

În perioada de stare bolnavii pot prezenta vărsături (81%), diaree (65%) şi febră mică sau moderată (49% din cazuri) (61, 86, 194, 209).

Boala evoluează favorabil, spre vindecare, în decurs de 24—48 ore (61, 209).

*Diagnosticul* se stabileşte prin vizualizarea particulelor virale caracteristice, la microscopul electronic, în filtrate de materii fecale (60, 61, 86, 209).



Scanned with OKEN Scanner

Măsurile terapeutice principale și suficiente sînt : dieta (2—3 zile), tratamentul simptomatic și reechilibrarea hidroelectrolitică atunci cînd este cazul (46, 61, 86).

*Măsurile profilactice* nespecifice de igienă individuală și alimentară, evitarea înotului în bazine cu apă neclorinată, controlul apelor (de consum și de recreere) și pentru o eventuală contaminare virală, controlul și prelucrarea adecvată a stridiilor, pot diminua eficient incidența acestor infecții (61, 86, 194, 206, 209).

### 3. Enterovirusuri

Unele cazuri de diaree acută pot fi produse și de *enterovirusuri : ECHO* (ex. tipurile 11, 14, 18, 19, 2, 6, 7, 8 etc.), *Coxsackie A și B* (ex. B. 3), *Polio* (43, 60, 86, 136, 209).

Există foarte puține date privind rolul etiopatogenic al acestor virusuri, în diarei acute infecțioase. Într-un focar epidemic de diaree acută cu virus Coxsackie B. 3, apărut într-o colectivitate școlară din Japonia și care a cuprins 37 de cazuri, principalele *manifestări clinice* au fost : dureri abdominale, febră moderată, diaree apoasă, cefalee, diminuarea apetitului, semne catarale respiratorii superioare, grețuri, vărsături (136). Durata bolii a fost de 2—3 zile (136). Diagnosticul s-a stabilit prin izolarea unei tulpini de virus Coxsackie B. 3 de la un bolnav și prin date seroepidemiologice la ceilalți copii afectați (136).

Sînt necesare încă studii și observații pentru a se putea cunoaște rolul etiopatogenic, epidemiologia și clinica diareilor acute produse (destul de rar) de enterovirusuri.

### 4. Adenovirusuri

Adenovirusurile sînt implicate destul de rar în etiologia unor diarei acute evoluînd ca gastroenterite la copii mici (60, 61, 158, 209). Tipurile 11 și 18 au fost astfel responsabile de 2 epidemii (61, 158, 209). În Anglia recent ele au fost implicate la 5—12% din cazurile de gastroenterită apărute în focare epidemice în unele colectivități de copii mici, în 1978, în perioada octombrie-noiembrie (158). În aceste cazuri incubația bolii a fost de ≈8—10 zile iar simptomul clinic major a fost diareea (158). Evoluția a fost favorabilă în decurs de 6 săptămîni (158).

S-a sugerat că adenovirusurile care produc diaree („enterice") ar fi mai fastidioase, mai greu de izolat în culturi (61, 90, 158). Ele au fost însă vizualizate (la microscopul electronic) în scaun în stadiul acut al bolii (61, 158).

### 5. Coronavirusuri

*Particule asemănătoare Coronavirusurilor* (uneori în cantități apreciabile) au fost demonstrate la bolnavi cu diaree și vărsături, atît în cazuri sporadice cît și în izbucniri epidemice (60, 61, 194, 209).



Scanned with OKEN Scanner

Aspectul clinic al infecției în aceste cazuri a fost de gastroenterită acută uneori febrilă, cu predominanța vărsăturilor (în raport cu numărul scaunelor) ; în unele cazuri, concomitent, bolnavii prezentau și o faringită acută (61).

Diagnosticul etiologic se poate, acum, stabili prin : evidențierea particulelor virale în fecale prin examinare la microscopul electronic ; imunoelectronomicroscopie ; izolarea virusului pe culturi celulare (61, 86, 209).

Rolul etiologic și mecanismele patogenice în diarei acute ale acestor virusuri sînt puțin clare în momentul actual (61, 86, 209).

### 6. Astrovirusuri

Astrovirusurile sînt virusuri de 27 nm, izolate de la bolnavi cu gastroenterite ; clasificarea și rolul etiopatogen nu sînt, deocamdată, clarificate (61, 86).

S-au descris gastroenterite survenite epidemic în maternități și secții de nou-născuți cu aceste virusuri (61, 194).

### 7. Calicivirusuri

Calicivirusurile sînt virusuri cu patogenitate cunoscută pentru animale (34 bis, 61). Au o morfologie caracteristică (34 bis, 61).

În ultimii ani, particule asemănătoare acestor virusuri au fost vizualizate la microscopul electronic, în materii fecale de la copii cu gastroenterită (34 bis, 61).

Recent s-a relatat un focar epidemic de gastroenterită la o școală din Londra (34 bis). Incubația bolii a fost de 24—48 ore (34 bis). Simptomele clinice predominante au fost : vărsăturile (de unde și denumirea de „boală de iarnă cu vărsături"), dureri abdominale, diaree (34 bis). Evoluția bolii a fost favorabilă, toți bolnavii vindecîndu-se în decurs de 24—72 ore (34 bis).

Eliminarea virusului în scaun a fost foarte importantă (cantitativ) în primele zile de boală : eliminarea prin fecale încetează după 5—6 zile (34 bis).

Diagnosticul s-a stabilit prin : evidențierea particulelor virale caracteristice în scaun prin examinare la microscopul electronic ; imunoelectronomicroscopie ; serologic (34 bis).

Nu s-a dovedit încă replicarea acestui virus în mai multe sisteme de culturi celulare încercate (34 bis).

### 8. Virusul citomegalic

Recent s-a descris prezența de *incluzii citomegalice în mucoasa colonului la adulți* și la *sugari cu enterocolite acute* precum și la adulți cu perforații de colon (71, 77). În unele cazuri, la adulți, s-au constatat și creșteri semnificative ale titrului de anticorpi specifici (71, 77).



Scanned with OKEN Scanner

Incluziile citomegalice au fost evidenţiate şi la nivelul esofagului, stomacului şi intestinului (71, 77).

Semnificaţia prezenţei lor nu este clară : cauză sau infecţie „oportunistă" ? (71, 77).

## 9. Agenţi „filtrabili" probabil virali

Între anii 1940—1953 s-a relatat transmiterea la voluntari a unei infecţii diareice acute cu filtrate de scaun care ar fi conţinut un *agent filtrabil probabil viral* (13, 43, 86). Astfel în 1940 Gordon izolează (la New York) din cazuri epidemice de diaree acută un agent filtrabil, denumit *tulpina Marcy*, care îşi păstra patogenitatea după mai multe transmiteri la voluntari (13, 43, 75, 86). În 1947—1948 în Japonia este relatată izolarea unui alt agent viral, *tulpina Niigata*, asemănător tulpinii Marcy şi faţă de care s-a constatat o imunitate încrucişată (13, 43). S-a presupus evoluţia unei pandemii, introdusă în Japonia spre sfîrşitul războiului (13, 43, 60, 61). De asemenea în 1953 de la un focar familial de gastroenterită (din Cleveland) s-a izolat o altă „tulpină", *tulpina FS* care nu avea antigenitate încrucişată cu precedentele (43, 61).

Toate aceste tulpini de agenţi probabili virali nu au putut fi izolate, caracterizate sau păstrate, din cauza tehnicilor virusologice mai puţin evoluate la vremea respectivă. În consecinţă nu ştim unde să îi incadrăm, nu avem date de patogenie dar le-am amintit întrucît au deschis drum cercetărilor moderne privind etiologia gastroenteritelor acute infecţioase nebacteriene.

Scanned with OKEN Scanner

# D. Entităţi clinice plurietiologice

## 1. Toxiinfecţiile alimentare

Toxiinfecţiile alimentare sînt boli acute cu un tablou clinic de gastroenterită acută de tip infecţios sau toxic (203). Survin sub formă de îmbolnăviri epidemice şi, mai rar, sporadice, după consumul unor alimente contaminate cu bacterii, toxine sau metaboliţi toxici bacterieni (203).

Orice germene care contaminează un aliment poate determina o toxiinfecţie alimentară cînd se află într-o cantitate suficient de mare (variabilă în funcţie de germene), cînd secretă o anumită cantitate de enterotoxină sau cînd produce metaboliţi toxici (30, 43, 86, 203, 207).

*Cei mai frecvenţi agenţi etiologici* ai toxiinfecţiilor alimentare sînt, însă, următorii (13, 30, 43, 46, 78, 86, 194, 203, 207) :

— Salmonelle (exceptînd bacilii tifici şi paratifici) ;
— Stafilococi enterotoxici ;
— Clostridium (Cl.) perfringens ;
— Clostridium botulinum ;
— Vibrio (V) parahaemolyticus ;
— Bacillus (B) cereus ;
— Alte bacterii (rar, în condiţii speciale) : Shigella, Streptococi, E. coli, B. subtilis, Proteus ;
— Bacterii proteolitice (prin metaboliţii toxici produşi în alimente).

Toxiinfecţiile alimentare sînt întîlnite pe tot globul (194). *Incidenţa* şi etiologia lor variază în timp, după localizarea geografică, obiceiuri alimentare (194, 203).

În spitalul de boli infecţioase „Dr. V. Babeş" (Bucureşti) în anul 1978 din 4 533 diarei acute infecţioase internate, 369 au fost cazuri de toxiinfecţie alimentară : 91 adulţi şi 278 copii.

Toxiinfecţiile alimentare survin sub formă de *focare epidemice* colective sau familiale şi, mult mai rar, *sporadic*, după consumul unor alimente contaminate (30, 86, 124, 194, 203) ; evoluează obligatoriu la toate persoanele care au consumat alimentul.



Scanned with OKEN Scanner

Izbucnirea epidemică este explozivă dar încetează repede odată cu scoaterea din consum sau epuizarea alimentului implicat (194, 203).

*Alimentele* mai des incriminate și *agenții contaminanți* mai frecvenți sînt (194, 203) :

— carnea (în special de păsări, porci și mai rar de bovine, ovine) și preparate de carne (carne tocată, pateuri, cîrnați, tobă etc.) : Salmonelle, Stafilococi, Cl. perfringens, B. cereus ;

— lapte, derivate și preparate de lapte : Stafilococi, Salmonelle, V. parahaemolyticus ;

— produse de cofetărie : Stafilococi, Salmonelle ;

— preparate din alimente vegetale (orez, fasole, cartofi) : Salmonelle, B. cereus, Cl. botulinum.

*Contaminarea alimentelor* se poate produce pe tot circuitul lor de la origine pînă la consum. Pot fi infectate *de la origine*, atît carnea cît și ouăle, laptele, peștele, produsele vegetale (203). În continuare *sursele de infecție pot fi* : personalul (care pregătește, manipulează, distribuie sau servește) ; echipamentul de protecție ; ustensilele și aparatura ; ingredientele și apa ; ambalajele și vesela ; diferiți vectori (muște, gîndaci, rozătoare) etc. (194, 203).

Dezvoltarea germenilor și/sau eliberarea de toxine în alimentul contaminat sînt favorizate de : spălare și/sau prelucrare termică inadecvate (la pregătire sau la servire) ; condiții favorabile (pH, anaerobioză, conținut de săruri) în aliment ; păstrare necorespunzătoare înainte de folosire ; durata de timp mai prelungită între contaminare și consum etc. (194, 203).

*Calea de trasmitere* este orală, prin ingerarea de alimente contaminate, infectate sau cu toxină preformată (30, 194, 203).

*Receptivitatea* este generală și depinde de (86, 124, 194, 203) :

— cantitatea de aliment ingerat ;

— contitatea de germeni pe gram de aliment ; în general sînt suficienți : $10^1$—$10^2$ Shigelle ; $10^4$—$10^6$ Salmonelle ; $10^5$ Stafilococi ; $10^6$ B. cereus sau Cl. perfringens ; $10^8$ V. parahaemolyticus, E. coli, enterotoxigeni etc.

— tipul și cantitatea de enterotoxină ;

— particularitățile biologice ale individului : vîrstele extreme, persoanele cu boli de fond (ciroză, diabet, rezecții gastrice, hipoaciditate gastrică) sau deficiențe imunitare, fac mai curînd o toxiinfecție alimentară și deseori forme clinice mai severe.

Principalele tipuri (exemplificate) de toxiinfecții alimentare au fost prezentate în tabelul IV.

### a. *Toxiinfecții alimentare prin ingestia toxinei preformate în aliment*

#### Toxiinfecția alimentară stafilococică

Acest tip de toxiinfecție survine după ingerarea unor alimente contaminate, în care stafilococii au proliferat abundent și au elaborat o cantitate importantă de enterotoxină (43, 124, 203).



Scanned with OKEN Scanner

Această enterotoxină este o proteină cu o G.M. de aproximativ 35 000 ; este hidrosolubilă ; rezistă la fierbere timp de 30 de minute (este termostabilă), la refrigerare (mai multe luni) și la acțiunea sucurilor digestive (enzimelor intestinale) (43, 75, 124).

Enterotoxina este elaborată de un procent redus de tulpini de Staphilococcus (Staph.) aureus ; majoritatea acestor tulpini aparțin grupurilor fagice III și IV (în special tipurile fagice 6/47 și 42 D) (86, 124, 194). Stafilococii coagulazo-negativi produc rar enterotoxină (86).

Elaborarea enterotoxinei este favorizată de multiplicarea stafilococilor respectivi în alimente bogate în glucide, proteine și sare (86, 124). Sînt identificate cel puțin 5 tipuri, distincte antigenic, de enterotoxină (86, 111, 124). Tipurile A și B sînt cel mai des implicate în toxiinfecții alimentare (86, 111, 124).

Prezența enterotoxinei stafilococice (activitatea ei biologică !) poate fi determinată prin teste serologice (difuziune în gel, hemaglutinare pasivă, tehnici de imunofluorescență) sau prin teste pe animale de experiență (pisici, primate neumane) (86, 124).

În intestin, enterotoxina acționează asupra receptorilor neurali locali, după care se absoarbe și acționează la nivelul sistemului nervos central (centrul vomei) (86, 124).

Mucoasa intestinală nu este afectată (86, 124).

Mecanismul patogenic este doar în parte elucidat ; se pare că enterotoxina ar favoriza și o secreție intestinală crescută de apă și electroliți (86, 124, 147).

*Izvorul de infecție* este în primul rînd cel uman (194) : persoane cu infecții stafilococice cutanate (panariții, piodermite, furuncule), respiratorii sau purtătoare sănătoase (nazale, faringiene) de stafilococ. Aceștia contaminează alimentele (prin contact direct, tuse, strănut) în timpul manipulării, pregătirii sau servirii alimentelor (194, 203). Izvorul infecției poate fi și laptele infectat (de la animale cu infecții ale glandelor mamare), carnea (de porcine, de bovine) (86, 194, 203).

*Debutul* bolii este brusc, după o incubație medie de 1—4 ore (78, 86, 203). Bolnavul prezintă cefalee, grețuri, vărsături (frecvente), crampe abdominale ; rareori apar scaune diareice (cîteva) și mai rar o ascensiune termică moderată (30, 46, 203). În formele severe vărsăturile sînt abundente, numeroase ; poate surveni hipotensiunea și șocul (30, 46, 78, 86, 203).

Boala acută durează cîteva ore și vindecarea se produce de obicei în 1—2 zile (30, 86, 203).

***Diagnosticul*** este sugerat de datele clinice și epidemiologice și se confirmă prin evidențierea stafilococului sau/și a enterotoxinei în alimentul suspectat sau în lichidul de vărsătură (30, 78, 86, 203).

Toxiinfecția alimentară stafilococică trebuie diferențiată de o altă entitate clinică : enterita stafilococică postantibiotice (datorită colonizării cu stafilococ a intestinului după tratamente perorale cu antibiotice cu spectru larg) (30, 203).



Scanned with OKEN Scanner

### Intoxicația botulinică

*Bacilul botulinic* (Clostridium botulinum) este un bacil grampozitiv, anaerob, sporulat (86, 111).

Sporii sînt foarte rezistenți la căldură uscată (mai multe ore la 100°C) dar și (mai puțin) la căldură umedă (1/2 oră la 120°C) (111). Rezistența la căldură este diminuată de pH acid sau/și concentrații crescute de sare (86, 111).

Sînt 7 tipuri serologice de Cl. botulinium (111). Fiecare produce o exotoxină (excepțional două) distinctă antigenic, prin greutate moleculară și unele acțiuni farmacologice (absorbție intestinală, legare de proteine etc.); sînt notate (ca și bacilii respectivi) cu: A, B, C, D, E, F (111, 203). În intoxicațiile umane mai frecvent implicate sînt toxinele A (mai ales în botulismul prin plăgi), B și E (în special în intoxicații cu pește) (111, 203).

Exotoxinele botulinice (cele mai puternice toxine cunoscute) sînt proteine termolabile, cu G.M. de aproximativ 70 000; sînt distruse prin fierbere (100°C) în 10 minute; la 80°C rezistă pînă la 1/2 oră (111).

Sînt rezistente la acțiunea enzimelor digestive (111, 124, 203).

În cazul intoxicației botulinice în care diareea poate fi absentă sau redusă, exotoxina (neurotoxică) este fie ingerată cu alimentul (modalitatea cea mai frecventă), fie elaborată în intestin (86, 135, 203). Această din urmă posibilitate a fost demonstrată la sugar și copilul mic hrănit cu alimente contaminate cu spori de b. botulinic (ex. miere de albine) (86, 203). Ingestia sporilor a fost urmată de germinarea acestora, de colonizarea intestinului cu Cl. botulinum și de eliberarea toxinei în intestin (17, 135, 203).

Toxina ingerată sau eliberată în intestin se absoarbe și difuzează pe cale sanguină și limfatică în tot organismul (124, 146, 203).

Acțiunea principală (acționează prin mai multe mecanisme și la mai multe niveluri) constă în interferarea eliberării de acetilcolină la nivelul terminațiilor nervoase postganglionare, presinaptice și ale joncțiunii neuromusculare (124, 146).

Este, în acest fel, afectată transmiterea (viteza de conducție) influxului nervos în nervii motori, rezultînd tabloul clinic de „miastenie" (124, 146).

Aspectele epidemiologice, clinice, de diagnostic și de tratament nu vor fi abordate aici, deoarece botulismul nu intră în scopul lucrării noastre.

## b. *Toxiinfecții alimentare prin ingestia unei cantități mari de germeni în alimente*

### Toxiinfecția alimentară cu Salmonelle

*Etiopatogenia* a fost prezentată în capitolul Diarei acute cu Salmonella.

*Toxiinfecția alimentară* cu Salmonella este cea mai frecventă toxiinfecție alimentară, în toată lumea (194, 203).



Scanned with OKEN Scanner

Serotipurile de Salmonella implicate etiologic diferă de la o regiune la alta și în timp (194, 203).

*Izvorul de infecție* principal este reprezentat de : păsări și ouă (în special de rață), porci, bovine, pești și crustacee, rozătoare etc. (30, 86, 194, 203).

Omul (bolnav sau eliminator convalescent sau sănătos) constituie cel de al doilea rezervor de infecție (194, 203).

Severitatea bolii este în relație directă cu masivitatea infecției și starea fiziologică a individului (86, 194, 203).

Copiii mici, vîrstnicii, persoane cu deficiențe imunitare sau boli de fond (ciroză, lupus eritematos diseminat, leucoze, limfoame, drepanocitoză, bartoneloză acută, malarie) pot face infecții invazive, urmate de diseminare septicemică sau cu focare septice localizate (86, 105, 124).

*Incubația* medie este de 12—48 ore (78, 86, 203). Debutul este brusc, cu colici abdominale, grețuri, vărsături (puțin frecvente), febră (care durează 24—72 ore), diaree (86, 203). Scaunele sînt frecvente (fecaloid-apoase, verzui), cu mucozități și foarte rar cu striuri sanguinolente (30, 86, 203).

Pierderile de lichide și electroliți rezultate (prin diaree, vărsături) se traduc prin grade diferite de deshidratare și prin hipopotasemie, hipocloremie, hipocalcemie, acidoză (30, 86, 203).

Formele clinice pot fi : ușoare, cu cîteva scaune diareice, ușoară febră, grețuri ; moderate, cu scaune frecvente, deshidratare moderată ; severe, cu deshidratare severă, insuficiență renală (azotemie, oligurie pînă la anurie, acidoză), tulburări electrolitice importante, hipotensiune și șoc (30, 78, 86, 203).

Evoluția este cel mai adesea favorabilă cu remiterea, în cîteva zile a fenomenelor acute ; rareori apar forme mai prelungite de boală (30, 86). Uneori copiii mici și persoanele cu deficiențe biologice pot dezvolta forme invazive de infecție (30, 86, 203).

Fostul bolnav poate elimina salmonele cîteva zile pînă la 2—3 săptămîni și foarte rar cîteva luni (194, 203).

*Diagnosticul* se stabilește pe criterii clinico-epidemiologice : gastroenterită (sau enterocolită) acută febrilă apărută la mai multe persoane și mai rar sporadic, în legătură cu consumul unui aliment contaminat (86, 203). Etiologia se confirmă prin culturi din alimentul incriminat și din scaunul bolnavilor ; în cazuri foarte rare germenul poate fi izolat prin hemocultură (30, 86, 203).

### Toxiinfecția alimentară cu Clostridium perfringens

Clostridium (Cl.) perfringens este un bacil gram-pozitiv care formează spori (111) și produce foarte mulți „factori de virulență" (188) ; printre aceștia este și o enterotoxină (proteină cu G.M. de 34 000) termolabilă distinctă față de alte toxine clostridiene (alfa, beta, gama etc.) (16, 124, 188).

Enterotoxina este produsă de multe dintre tulpinile de tip A și de către mai puține tulpini din tipurile C și D (86, 188). Ea este antigenică și o proporție importantă de oameni au anticorpi serici



Scanned with OKEN Scanner

față de această toxină (188). Totuși, imunitatea activă sau pasivă față de această enterotoxină nu protejează individul (124, 188).

Enterotoxina induce o alterare (inversare) a transportului de apă și electroliți în intestin, ducînd la „trecerea" unei mari cantități de apă, sodiu și clor în lumenul intestinului (86, 124, 188). În plus și absorbția intestinală a glucozei este inhibată (86, 124, 188). Nu sînt alte leziuni ale mucoasei sau acestea sînt puțin importante exceptînd „denudarea" vîrfurilor vililor (86, 124, 188). Mecanismul prin care crește eliminarea de lichide în lumenul intestinal nu este totuși bine cunoscut (86, 124). Nu activează adenilatciclaza (precum V. cholerae) și are unele efecte necrotizante, încît pare că este un tip de toxină, diferită de toxina V. cholerae și E. coli (86, 124, 188). Enterotoxina Cl. perfringens pare să fie asemănătoare cu toxina Sh. dysenteriae, (86, 124, 188).

*Toxiinfecția alimentară* cu Cl. perfringens survine fie după ingerarea unei cantități importante de germeni ($>10^6$), fie după ingerarea enterotoxinei preformate în aliment (86, 124, 146).

Germenii ingerați (forme vegetative) aderă de suprafața mucoasei intestinale, unde are loc o etapă limitată de multiplicare și transformarea în spori ; acest proces duce la eliberarea de enterotoxină (86, 124, 146).

Sub influența diferiților factori locali, Cl. perfringens, secretă apoi și alte toxine ; se știe că produce cel puțin 17 toxine diferite, din care mai multe cu activitate enterotoxică și citotoxică (16, 86, 124, 188).

Cînd se secretă enterotoxina A, survine o boală ușoară sau moderată, de tip gastroenterită (16, 78, 86, 146).

În cazul enterotoxinei C și mai ales F, survine însă o boală severă, evoluînd ca enterită necrotizantă (78, 86, 203).

*Incubația* este de 8—24 ore (46, 78, 86, 203) ; debutul brusc cu crampe abdominale, grețuri, diaree (uneori sanguinolentă) ; rareori apar vărsături și febră moderată (46, 78, 86, 203).

În cazurile severe, diareea este profuză (mai des sanguinolentă), durerile abdominale sînt intense (semn caracteristic), abdomenul este destins ; poate surveni colapsul și decesul prin necroza intestinului și infecția peritoneală consecutivă (46, 78, 86, 188, 203).

*Diagnosticul* (sugerat de datele clinico-epidemiologice) se confirmă prin evidențierea a peste $10^6$ germeni/gram de alimente sau fecale (78, 86, 165).

### Toxiinfecția alimentară cu V. parahaemolyticus

*Etiopatogenia* a fost prezentată la Cap. Diarei acute cu V. parahaemolyticus.

*Toxiinfecția* survine, în general, în sezonul cald, după consum de pește marin, „fructe" (diverse crustacee) de mare sau alte alimente contaminate (148, 203).

Boala clinică apare după ingestia unei cantități mari de germeni (peste $10^8$/gram) (148, 203).

Incubația este de 8—20 ore (86, 148, 203) ; debutul brusc cu dureri abdominale și vărsături, urmate de diaree moderată (uneori san-



Scanned with OKEN Scanner

guinolentă şi foarte rar holeriformă) şi rareori febră (86, 148, 203).

Deshidratarea consecutivă pierderilor de lichide şi electroliţi este de obicei moderată şi numai în rare cazuri severă (86).

Diagnosticul pozitiv se face prin izolarea pe medii selective a V. parahaemolyticus din fecale şi/sau din alimentele incriminate (peste $10^8$ germeni/gram) (86, 148, 165, 203).

### Toxiinfecţia alimentară cu Bacillus cereus

Bacillus (B.) cereus este un bacil gram-pozitiv, aerob, formator de spori (5, 111, 195).

Toxiinfecţia alimentară survine după ingerarea unei cantităţi importante de germeni ($>10^6$) cu alimente vegetale, în special orez şi preparate (după reţete orientale) cu orez (5, 124, 195).

Bacillus cereus produce cel puţin 2 enterotoxine şi determină astfel două tablouri clinice principale şi distincte (5, 86, 124, 195) :

— o enterotoxină termolabilă asemănătoare celor produse de V. cholerae şi E. coli enterotoxigen (5, 86, 195) ; stimulează sistemul adenilatciclază — AMPc în celulele epiteliale intestinale (5, 86, 195). Survine un tablou clinic asemănător unor forme medii de holeră, de diaree cu E. coli enterotoxigeni sau (cel mai adesea) de toxiinfecţie alimentară cu Cl. perfringens (5, 86, 124, 195) ;

— o enterotoxină termostabilă care produce o boală asemănătoare toxiinfecţiei alimentare stafilococice (5, 86, 124, 195). Nu activează sistemul adenilatciclază — AMPc în celulele intestinale şi nu produce acumulare de lichid în ansa ileală de iepure (5, 86, 124, 195).

Sinteza acestor toxine poate fi mediată prin fagi (ca la Corynebacterium diphteriae sau ca la Cl. botulinum) sau prin plasmide (ca la E. coli enterotoxigen) (5, 86, 195).

Boala evoluează, în general, favorabil în 1—2 zile (5, 86, 195).

Diagnosticul pozitiv se stabileşte prin izolarea B. cereus din alimentul contaminat ($>10^6$ germeni/gram) şi prin coprocultură ($>10^6$/gram de fecale) (5, 165, 195).

### Toxiinfecţii alimentare cu alţi germeni

Alţi germeni, cum ar fi Shigella, Salmonella, Steptococcus, E. coli, B. subtilis, Proteus, Pseudomonas, Citrobacter, Enterobacter etc. produc, foarte rar şi în condiţii deosebite, toxiinfecţii alimentare (67, 78, 86, 203).

Mecanismul patogenic şi tabloul clinic care rezultă este infecţios (ca la Salmonella) sau/şi toxic (ca la Staphylococcus) (67, 78, 86, 124, 203).

### Intoxicaţii alimentare prin metaboliţi toxici bacterieni

Sub acţiunea unor germeni (Clostridii, Proteus, Streptococcus etc.) se pot produce, în alimente, produşi toxici de degradare : amine (ex. histamină), nitriţi, peptide toxice (67, 78, 86, 207).

Ingerarea unor astfel de alimente poate fi urmată de intoxicaţii alimentare de tip histaminic, intoxicaţie cu nitriţi etc. (67, 207).



Scanned with OKEN Scanner

*Pentru tratamentul toxiinfecţiilor alimentare* este de revăzut Cap. „Obiective şi modalităţi generale de terapie".

Tratamentul va fi individualizat în funcţie de aspectul clinic, etiologie şi particularităţile biologice ale bolnavului (30, 46, 78). Persoanele cu forme severe de boală, copiii mici şi bolnavii cu factori de risc (boli de fond, deficienţe imunitare) vor fi spitalizaţi (30, 46).

*Tratamentul igieno-dietetic* cuprinde repausul la pat în perioada acută a bolii şi o dietă adaptată situaţiei clinice (ceai de mentă, supe de zarzavat strecurate, sărate) şi lărgită pe măsura creşterii toleranţei digestive (30, 46).

*Tratamentul simptomatic* : antiemetice (în caz de vărsături frecvente) ; antitermice ; antispastice cu prudenţă şi doar în cazuri severe (30, 46). Antispasticele nu vor fi folosite de rutină întrucît prelungesc „contactul" dintre germeni sau/şi toxinele lor şi organism (46, 110, 146, 203).

*Reechilibrarea hidroelectrolitică* este măsura terapeutică de bază (şi deseori suficientă) în toxiinfecţii alimentare. Se aplică în raport cu gradul pierderilor de lichide şi electroliţi (30, 46).

În formele uşoare şi medii de deshidratare soluţiile de lichide şi electroliţi se pot administra pe cale orală sau pe sondă nazo- sau orogastrică ; în formele severe, pe cale parenterală (i.v.).

Soluţiile de administrat trebuie să conţină $Na^+$, $K^+$, $Cl^-$, $HCO_3^-$ şi glucoză (în cazul administrării orale iar la copii şi în administrarea parenterală).

Sînt recomandate aceleaşi soluţii de reechilibrare hidroelectrolitică (orală sau parenterală) care se folosesc şi în holeră (vezi şi cap. Holera).

Reechilibrarea trebuie făcută în 4 ore în formele uşoare şi medii şi în 2 ore în formele severe. În continuare echilibrul hidroelectrolitic va fi menţinut prin administrarea unui volum de soluţii egal cu volumul pierderilor (prin diaree şi vărsături) $\times$ 1,5 (30, 46, 143).

În *intoxicaţii alimentare de tip histaminic* se administrează şi antihistaminice (prometazină, cloropiramină) pentru prevenirea unor ulterioare manifestări datorate histaminei (46, 203, 207).

În *intoxicaţii alimentare cu nitriţi* sînt indicate şi administrare de oxigen ; vitamină C în doze mari, i.v. ; eventual albastru de metilen (sterilizat) i.v. (46, 203, 207).

*Tratamentul cu antibiotice* nu are nici o indicaţie în toxiinfecţiile alimentare prin enterotoxine (stafilococice, Cl. perfringens, B. cereus etc.) sau prin metaboliţi toxici bacterieni (30, 46, 203).

De asemenea, antibioticele nu sînt indicate nici în toxiinfecţiile cu salmonele deoarece : nu influenţează boala clinică ; prelungesc starea de eliminator de germeni ; favorizează producerea unor dismicrobisme intestinale, dezvoltarea rezistenţei la antibiotice şi răspîndirea ei la alţi germeni (46, 203).

Vor face excepţie bolnavii cu forme invazive şi tendinţe la diseminare a infecţiei cu salmonele (nou-născuţi, sugari, vîrstnici, persoane cu boli cronice de fond şi deficienţe imunitare) (46, 86). În aceste cazuri speciale se pot administra : ampicilină sau preferabil amoxicilină sau cotrimoxazol sau, de necesitate, cloramfenicol (30, 46, 86, 121, 203).



Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul cu antibiotice mai este recomandat în formele severe de toxiinfecţii cu V. parahaemolyticus (Tetraciclină, 2—4 zile) şi cu Cl. perfringens (Penicilină ± antiser specific) ; în acest din urmă caz dacă survine o necroză intestinală este indicată intervenţia chirurgicală de urgenţă (46, 86, 121, 203).

Mulţi bolnavi cu toxiinfecţii cu salmonelle beneficiază de administrarea (timp de 2—3 zile) a unor „antiseptice" intestinale : derivaţi de oxichinaldine (Saprosan), oxichinoleine (Intestopan®, Mexaform ®). oxine (Intetrix®) (30, 46, 86, 203). De asemenea Nifuroxozida (Ercefuryl®) este deseori eficientă (145).

Focarele epidemice din colectivităţi şi cele care depăşesc 5 cazuri se anunţă telefonic. Se instituie imediat o *anchetă epidemiologică* minuţioasă pentru : depistarea bolnavilor, alimentului cauzator, persoanelor care au consumat acelaşi aliment ; stabilirea modalităţii de contaminare a alimentului şi scoaterea lui din consum etc. (46, 194, 203).

*Profilaxia generală* urmăreşte evitarea sau minimalizarea riscului de contaminare a alimentelor de la origină pînă în momentul consumării lor (46, 194, 203).

Aceasta presupune importante măsuri administrative, de organizare şi de dotare, măsuri sanitare şi veterinare şi implică responsabilitate, conştiinciozitate, comportament igienic, educaţie sanitară etc. (46, 194, 203).

Aceste măsuri vizează sursele de infecţie, căile de transmitere şi protecţia populaţiei. Ele constau din (46, 194, 203) :

— controlul multilateral şi repetat (sanitar şi veterinar) al tuturor resurselor alimentare vegetale şi animale ;

— prelucrarea, prepararea, manipularea, conservarea, păstrarea, transportul şi desfacerea alimentelor în condiţii igienice corespunzătoare ;

— control periodic (şi educaţia sanitară) a tuturor persoanelor din sectorul alimentar şi a unităţilor alimentare (curăţenie, operaţiuni de dezinsecţie, dezinfecţie, deratizare) ;

— păstrarea în condiţii igienice şi adecvate ca temperatură, a alimentelor, în raport cu felul acestora ;

— prelucrarea termică suficientă (şi uniformă) şi pregătirea corectă înainte de a fi consumate ;

— respectarea condiţiilor de folosire a gheţii şi a apei ;

— educaţie sanitară (privind alimentaţia, obiceiuri culinare, comportament igienic), a populaţiei etc.

### 2. Diareea călătorilor
(„Travalers'diarrhea", „la diarrhée des voyageurs", „răzbunarea lui Montezuma", „turista" etc.)

Tulburare digestivă acută, în majoritatea cazurilor infecţioasă, caracterizată clinic prin vărsături, diaree şi uneori febră. Afectează călătorii recent sosiţi în alte zone geografice (decît în cele în care trăiesc) şi în special în regiunile tropicale şi subtropicale (2, 13, 19, 73, 110, 168).



Scanned with OKEN Scanner

Caracterul clinic de obicei benign și circumstantele geografice și de timp au făcut, pînă nu demult, ca cercetările etiopatogenice să fie relativ restrînse (13, 110).

Creșterea rapidă a turismului internațional a impus diareea călătorilor ca o importantă problemă de sănătate (cu implicații medicale, economice, financiare etc.) atît pentru călători cît și pentru țările sau regiunile gazdă (110). Acest fapt a determinat numeroase cercetări privind etiopatogenia, epidemiologia, profilaxia și tratamentul acestei boli (2, 13, 19, 73, 110, 168).

*Etiologic, sînt implicați o multitudine de factori infecțioși și neinfecțioși (favorizanți)* (13, 86, 110).

Marea majoritate a cazurilor de diaree a călătorilor sînt infecțioase, deși cu cele mai sensibile tehnici diagnosticul etiologic nu poate fi afirmat decît în 65—75% din cazuri (13, 110).

Pe de altă parte în unele situații pot fi depistați 2 sau chiar 3 agenți infecțioși care pot fi incriminați în etiologia bolii (86, 110).

În tabelul XI sînt prezentați agenții etiologici posibili și incidența aproximativă a acestora în diareea călătorilor (2, 13, 19, 73, 110, 168).

*TABEL XI*

AGENȚI ETIOLOGICI ÎN DIAREEA CĂLĂTORILOR

| Agenți etiologici | Incidență (% din cazuri) aproximativă |
|---|---|
| E. coli enterotoxigeni | 50—75% |
| Alți agenți bacterieni: E. coli invazivi, Shigella, Salmonella, Vibrio | 7—25% |
| Rotavirusuri | 4— 7% |
| Entamoeba histolytica și Giardia | 2— 8% |
| Infecții cu mai mulți agenți | 12—25% |
| Agent etiologic neevidențiat | 20—25% |

Reiese din acest tabel și din toate datele din literatură că agentul etiologic predominant este E. coli enterotoxic (2, 13, 19, 73, 78, 86, 110, 168).

Agenții virali par să aibă un rol minor în etiologia diareei călătorilor deși mai sînt necesare studii privind rotavirusurile dar și alte virusuri aproape deloc cercetate în această entitate clinică (coronavirusuri, virusuri asemănătoare parvovirusurilor etc. (2, 110).

Agenții parazitari (E. histolytica, Giardia) pot fi implicați etiologic într-un procent mai important în unele circumstanțe geografice și epidemiologice (2, 68, 86, 216).

Printre factorii favorizanți au fost citați (2, 13, 68, 86, 110):

— efectul călătoriei asupra ritmului circadian;

— stressul psihic al călătoriei;



Scanned with OKEN Scanner

— modificările de adaptare la un nou climat ;
— caracteristicile fizico-chimice ale apei de băut ;
— consumul de alimente şi preparate „exotice", unele foarte condimentate ;
— consumul excesiv de apă şi alimente ;
— fenomene de alergie alimentară etc.

Aceşti factori deşi prezenţi în mod constant nu sînt decît favorizanţi şi nu joacă un rol etiologic primordial (2, 13, 110).

*Mecanismul patogenic* din diareea călătorilor depinde în primul rînd de agentul infecţios : în majoritatea cazurilor este implicată producerea de enterotoxină (de E. coli, alte bacterii, rotavirusuri) avînd ca efect o diaree apoasă, neinvazivă (2, 13, 19, 73, 110, 168).

Mecanismele patogenice sînt expuse la entităţile clinice produse de agenţii infecţioşi respectivi.

În cele care urmează ne vom referi în special la diareea călătorilor avînd ca agent etiologic E. coli enterotoxigen, cea mai frecventă şi mai bine studiată.

Deşi boala poate apare în oricare zonă a globului, incidenţa ei este mult mai ridicată în zonele tropicale şi subtropicale (2, 13, 110). Se apreciază o incidenţă de 20—50% printre turişti pentru călătoriile în zone subtropicale şi tropicale şi de 2—15% pentru călătorii în zone reci şi temperate (2, 110).

În tabelul XII redăm unele date privind incidenţa diareei printre persoanele care s-au deplasat (pentru perioade de o săptămînă — o lună) în diferite zone ale lumii (2, 13, 19, 73, 110, 168).

Incidenţa diareei printre călători depinde nu numai de zona geografică ci şi de ţara de origină a călătorului (după cum se vede şi din tabelul XI), expuneri anterioare la infecţii diareice acute (în ţara sa

*TABEL XII*

INCIDENŢA APROXIMATIVĂ A DIAREEI PRINTRE CĂLĂTORI ÎN DIFERITE ZONE ALE LUMII

| Oraşul, ţara sau zona geografică | Incidenţă |
|---|---|
| Miami — SUA (Congres medical) | 2% |
| Suedia, Norvegia (turişti americani) | 4—6% |
| Hawai (turişti americani) | 8% |
| Cipru (militari suedezi) | 9% |
| California (turişti din Asia) | 15% |
| Arabia Saudită, Emiratele Arabe Unite (militari britanici) | 20—25% |
| Teheran (congres medical) | |
| — incidenţa globală | 27,5% |
| — participanţi din SUA, Anglia, Germania | 50% |
| — participanţi din Japonia, Brazilia, Portugalia | 22% |
| — participanţi iranieni | 2% |
| Mexic — (congrese medicale) | 49—55% |
| — (studenţi) | 40—70% |
| Kenya (misionari) | 60 % |

sau în alte călătorii), comportamentul igienic și alimentar etc. (2, 13, 110).

*Rezervorul de infecție* este reprezentat, în majoritatea cazurilor, de om (bolnav sau eliminator de germeni) (2, 86, 110).

*Transmiterea infecției* se face pe cale fecal-orală, cel mai adesea prin intermediul alimentelor (intens) contaminate : fructe, legume, salate, înghețată, preparate specifice (ex. în Mexic — tortilla) (86, 110).

Uneori infecția se contractează prin apa de băut și chiar prin consumul de băuturi îmbuteliate (în special cele neacidifiate) (110). Mai rar infecția se transmite prin contact direct (110).

*Receptivitatea* unei persoane la infecție depinde de situația ei epidemiologică (imunitate umorală, intestinală), de zona în care se deplasează, de comportamentul igienic și alimentar, de prezența unor boli de fond (aclorhidrii, rezecții gastrice etc.) (2, 78, 86, 110).

*Imunitatea* după boală depinde de agentul etiologic. În cazul infecției cu E. coli enterotoxigeni s-a demonstrat o creștere semnificativă a anticorpilor umorali antitoxinici și a anticorpilor față de pili (și factorul de colonizare) (90, 110, 190).

*Aspectele clinice* sînt în strînsă corelație cu agentul etiologic.

În majoritatea cazurilor diareea călătorilor survine în prima săptămînă de rezidență (sau călătorie) într-o altă zonă geografică (2, 78, 86, 110).

În diarei cu E. coli enterotoxigen, incubația medie este de 2 zile, cu limite de 1—3 zile (2, 78, 86, 110).

Debutul este de obicei brusc, cu diaree abundentă (cu scaune lichide, nesanghinolente), dureri abdominale, inapetență, grețuri și uneori vărsături (2, 78, 86). Mai rar, în special la copii este prezentă și o reacție febrilă (2, 13, 78, 86, 110).

Forma clinică poate fi ușoară (frustă) în majoritatea cazurilor ; uneori însă pot apare și cazuri severe cu diaree foarte abundentă, vărsături numeroase, deshidratare și febră (13, 78, 86, 110).

În general boala clinică durează 1—3 zile și evoluează spre vindecare (în 3—7 zile de la debut) (78, 86).

S-a apreciat că $\approx 20\%$ din bolnavi necesită repaus la pat și $\approx 40\%$ își modifică programul turistic sau de lucru (2, 13, 110).

Complicațiile se pot datora pierderilor hidroelectrolitice sau bolilor de fond (coronaropatii, diabet zaharat etc.) (2, 13, 78, 86, 110).

*Diagnosticul* se bazează pe datele clinice în contextul epidemiologic respectiv.

Diagnosticul etiologic este greu de stabilit în aceste circumstanțe ; datele etiologice cunoscute au la bază unele cercetări cu caracter prospectiv.

Pentru diagnostic vezi cap. Principii generale și mijloace de diagnostic.

*Pentru tratament* a se vedea cap. Obiective și modalități generale de terapie. Repausul la pat, dieta și tratamentul simptomatic (deseori important) se stabilesc în funcție de starea clinică și de evoluție.

Tratamentul de bază (ca în toate diareile prin enterotoxine) constă în restabilirea și menținerea echilibrului hidroelectrolitic ; în imensa



Scanned with OKEN Scanner

majoritate a cazurilor este eficientă rehidratarea pe cale orală (2, 13, 78, 86, 110).

Tratamentul antibacterian (cînd nu sînt implicate virusuri, paraziți) se aplică doar cînd există o diaree sanghinolentă care sugerează o infecție invazivă (de altfel mai rară) (78, 86, 110). În cazurile obișnuite, de diaree apoasă, probabil prin infecție cu E. coli enterotoxigen tratamentul antibacterian nu este indicat (110).

În privința tratamentului patogenic sînt unele speranțe (care necesită încă studii) pentru viitor, legate de blocarea secreției de lichide și electroliți în intestinul subțire (110, 146).

Medicamentele care inhibă motilitatea intestinală sînt formal contraindicate (78, 86, 110).

*Profilaxia* reprezintă elementul cel mai important dar deocamdată greu de realizat.

Dintre măsurile nespecifice, de multe ori eficiente, sînt recomandate (2, 13, 78, 86, 110) :

— consumul preferențial de alimente preparate termic și cît mai curînd după preparare ;

— consumul de fructe care pot fi cojite ;

— consumul de apă de la rețea (cînd există siguranța necontaminării acesteia) sau de apă îmbuteliată (carbonatată) sau fiartă și răcită ;

— evitarea consumului de alimente tradiționale (oferite în piețe publice, pe străzi), a alimentelor foarte condimentate etc. ;

— evitarea alimentelor crude, salatelor, a fructelor crude care nu au coajă ;

— evitarea unor mese abundente și a consumului excesiv de lichide (neutralizează aciditatea gastrică, diluează „anticorpii" locali etc.).

*Măsurile generale* privind educația sanitară, comportamentul igienic, controlul riguros al unităților de alimentație, al aprovizionării cu apă, eliminării reziduurilor, contribuie în mod evident la scăderea incidenței diareei călătorilor (2, 78, 86, 110).

*Chimioprofilaxia* trebuie aplicată diferențiat apreciindu-se raportul risc/beneficiu atît pentru individ cît și pentru colectivitate (110, 175).

Deși sulfamidele neresorbabile au fost eficiente în unele cazuri (scăzînd incidența diareei de la 35% la 7%) ele nu sînt recomandate (2, 13, 78, 110, 175).

„Antisepticele" intestinale oxichinolinice (ex. Mexaform®) sînt contraindicate atît datorită reacțiilor adverse pe care le pot induce cît și (mai ales) faptului că pot favoriza dobîndirea unei infecții bacteriene într-o proporție mai mare (ex. turiștii suedezi care au luat profilactic oxichinoleine au contractat în proporție mult mai mare o infecție cu Salmonella) (2, 13, 110).

Dintre „antisepticele" intestinale pare util Intetrix-ul® (conținînd derivați de metiloxine) avînd acțiune atît antibacteriană (și antivibrioni) cît și antiparazitară (Giardia și chiar E. histolytica) (34, 144).

Dintre antibiotice, *doxiciclina* (100 mg/zi) s-a dovedit eficientă în prevenirea diareei călătorilor ; apariția și diseminarea în comunitate a rezistenței germenilor (E. coli dar și alți germeni) la tetracicline impun folosirea ei cu mult discernămînt și individualizat (171, 175).



Scanned with OKEN Scanner

*Vaccinoprofilaxia,* în special pentru E. coli şi poate şi pentru Shigella, pare să fie utilă în viitor (90, 147).

Vaccinurile de administrare orală (cu tulpini streptomicin-dependente sau cu antigen somatic polivalent) pot conferi un efect protectiv (90, 147).

De asemenea, un vaccin cu toxoid de enterotoxină de E. coli sau cu tulpini vii producătoare de toxoid (obţinute prin „manipulări" genetice) sînt eficiente în acest caz, chiar dacă protecţia conferită este de scurtă durată (90, 147).

Vaccinurile anti „factori de colonizare" par de asemenea foarte promiţătoare ; ele pot fi eventual asociate cu toxoidul (90, 147).

Pentru prevenirea agravării bolii deja instalate se recomandă disponibilitatea de către turişti sau călători a unor pachetele conţinînd ingredientele (glucoză + electroliţi) necesare preparării unei soluţii de rehidratare orală.

### 3. Afecţiuni diareice cu etiologie parazitară

Afecţiunile diareice *cu etiologie parazitară* au, cel mai adesea, un caracter prelungit sau chiar cronic (în lipsa unui tratament etiologic eficient) (40, 67, 68, 86, 126 142, 216). În puţine cazuri diareile parazitare sînt diarei acute (86, 142).

Deseori, diareea reprezintă doar una din manifestările clinice ale infecţiei parazitare (40, 67, 86).

Manifestările diareice din parazitoze precum şi parazitozele cu manifestări diareice sînt prezentate pe larg în lucrări de parazitologie.

Din motivele arătate, noi vom prezenta foarte succint doar unele date privind diareile acute produse de Entamoeba histolytica (dizenteria acută amoebiană) şi Giardia-Lamblia şi vom aminti alte cauze parazitare de diaree, uneori acută.

*Dizenteria acută amoebiană* este produsă de Entamoeba (E.) histolytica un protozoar rizopod (parazit unicelular) care se deplasează prin pseudopode (68, 86, 111).

Morfologic se prezintă sub formă de trofozoiţi şi sub formă de chişti (68, 86, 111).

În preparate umede trofozoiţii apar ca nişte corpi hialini de 15—60 μm lungime, cu motilitate progresivă, rapidă şi pot conţine hematii ingerate sau granule de amidon (68, 86, 111). Pe preparate colorate se disting : o citoplasmă fină, un nucleu cu un mic cariosom central şi granule fine de cromatină, uniform distribuite pe membrana nucleară (68, 86, 111, 140).

Chisturile au 10—20 μm diametru şi 1—4 nuclei ; citoplasma poate conţine o vacuolă largă de glicogen şi corpi cromatoidali (68, 86, 111, 140).

Chisturile ingerate (cu apa, alimentele) îşi pierd „învelişul", sînt lizate de sucurile digestive şi se transformă în amibă metachistică (68). După diviziunea nucleului şi citoplasmei, în colon apar formele minuta şi apoi histolytica (68, 86).



Scanned with OKEN Scanner

Formele histolytica au o putere necrozantă conferită de echipamentul enzimatic pe care îl posedă (hialuronidază, proteaze, mucopolizaharizidaze) (68, 86).

Graţie motilităţii şi echipamentului enzimatic străbat mucoasa colonului prin efracţie (fie de la suprafaţă, fie prin criptele mucoase), creînd astfel ulceraţii în „înţepătură de unghie" (68, 86). Ajunse în submucoasă, se multiplică activ şi determină abcese în „buton de cămaşă" (mai extinse în profunzime decît în suprafaţă) (68).

Aceste fenomene au ca urmare instalarea sindromului dizenteric (68, 86). Nu amintim aici patogenia manifestărilor cronice sau ale celor extraintestinale induse de infecţia cu E. histolytica.

În clinica noastră în ultimii 4 ani s-au diagnosticat şi tratat 10 cazuri de diaree acută cu E. histolytica (7 de tip nedizenteric şi 3 cu aspect de dizenterie acută amoebiană).

Dizenteria reprezintă manifestarea clinică obişnuită a infecţiei intestinale (49, 68, 86, 216). Incubaţia apreciată de obicei la 4—7 zile, este (cel mai adesea) greu de stabilit : multe persoane pot avea mult timp infecţii asimptomatice (68, 86, 216).

Debutul este insidios ; în rare cazuri este brusc (216). Manifestările obişnuite de debut sînt diareea cu scaune mucosanghinolente, discomfortul abdominal, şi mai rar, dureri abdominale sau/şi lombosacrate (68, 142, 216).

Uneori pot surveni dureri în fosa iliacă dreaptă (simulînd apendicita), pe colonul transvers (confuzie cu ulcerul), sau în fosa iliacă stîngă (ca în dizenteria shigellozică) (68, 142, 216).

Examenul clinic poate evidenţia : sensibilitate la palpare în fosa iliacă dreaptă sau pe cadrul colic, iar uneori chiar şi în fosa iliacă stîngă ; febră uşoară sau moderată ; spasm al colonului (68, 142, 216).

În perioada de stare : diareea poate deveni continuă (3—10 scaune/zi), cu scaune mucosanghinolente, afecaloide ; durerile abdominale se pot intensifica ; apar tenesme rectale ; febra poate fi mai ridicată (68, 216).

Pierderile de apă şi electroliţi, produse prin diaree, pot determina o deshidratare moderată (68, 216).

În cazuri severe (copii mici, malnutriţi), bolnavii au febră înaltă, deshidratare importantă etc (68, 216).

*Diagnosticul* de certitudine se afirmă prin demonstrarea E. histolytica, sub formă de trofozoiţi sau de chisturi, în materiile fecale (68, 140, 216). Acest examen microscopic se face pe preparate proaspete, native, cu lugol sau colorate cu albastru de metilen tamponat sau cu Wheatley's trichrome (68, 140, 216).

Este necesar ca eşantionul de scaun să fie examinat în maximum o oră de la recoltare (68, 140). Dacă se anticipează o întîrziere el va fi păstrat la frigider, la 4°C sau va fi prezervat în fixator cu formalină şi polivinil alcool (140, 216).

Culturile pe diferite medii (ex. Löffler, Philip) sînt folosite cu rezultate diferite după autori (140, 216).

Testele serologice pot fi pozitive în dizenteria acută amoebiană, în proporţii diferite în funcţie de tipul de test şi de tehnică (68, 140, 216).



Scanned with OKEN Scanner

Examenul rectosigmoidoscopic este util în special cînd examenul coproparazitologic este negativ (68, 140, 216).

*Tratamentul etiologic* este esenţial iar medicamentul de elecţie este Metronidazolul (68, 78, 86, 216). El se administrează în doze de 1,2—2,4 g/zi la adult şi 40—50 mg/kg/zi la copil (în 3 prize), pe o durată de 5—10 zile (68, 86, 216).

S-a raportat o eficienţă crescută şi toleranţă mai bună a unui preparat asemănător, Tinidazol (Fasygin®) (68, 86, 216). Acesta avînd şi o eliminare mai lentă poate fi folosit cu succes în tratamentul în priză unică : 2 g deodată pentru adult (58).

Dieta, tratamentul simptomatic şi de reechilibrare hidroelectrolitică se aplică ca la dizenteria shigellozică.

*Măsurile de profilaxie* principale sînt : respectarea regulilor de igienă individuală şi alimentară ; spălarea abundentă a alimentelor crude (zarzavaturi, fructe, legume) ; igiena surselor şi aprovizionării cu apă ; fierberea apei înainte de consumare atunci cînd există posibilitatea sau suspiciunea de contaminare etc. (68, 86, 215).

*Giardia-Lamblia* este un flagelat cu stadii de trofozoit şi de chist (68, 86, 111). Trofozoiţii au 10—25 μm în lungime şi sînt rotunzi, ovalari (în formă de pară) în porţiunea anterioară şi mai ascuţiţi în cea posterioară (68, 86, 111).

Faţa ventrală este netedă şi are un disc sugător în porţiunea anterioară (68, 86). Trofozoiţii conţin 2 nuclei ovali cu cariosomi centrali şi 4 perechi de flageli originînd din faţa ventrală (68, 86, 111).

Chisturile au 8—12 μm în lungime, sînt ovale sau elipsoide şi au 2—4 nuclei şi 4 perechi de axoneme curbate conţinînd flageli retractaţi (68, 86).

Chisturile ingerate (cu apă sau alimente contaminate, prin intermediul mîinilor murdare etc.) sînt transformate în duoden în trofozoiţi (68, 86). Aceştia se multiplică în duoden şi în jejunul proximal (68, 86). Se menţin aici prin aderare (prin porţiunea anterioară, „discul sugător") la suprafaţa mucoasei fără a penetra în interiorul celulelor (68, 86).

Mucoasa intestinală „acoperită" cu Giardia pare normală sau cu leziuni minime histologice (asemănătoare cu cele din sprue), deşi existenţa tulburărilor de absorbţie a grăsimilor, protidelor, glucidelor, vitaminei $B_{12}$ şi a acidului folic a fost demonstrată (68, 86).

Mecanismul diareei şi al malabsorbţiei nu este bine definit (68, 86). Malabsorbţia indusă de infestaţia cu Giardia ar sta la baza producerii diareei şi a altor simptome (68, 86). Un factor adjuvant ar fi şi colonizarea excesivă cu enterobacterii a intestinului (favorizată de infestare) avînd drept consecinţă o deconjugare crescută a sărurilor biliare, o accentuare a malabsorbţiei şi în continuare a diareei (68, 87, 124, 126). Majoritatea infestărilor cu Giardia sînt asimptomatice sau cu simptomatologie dispeptică moderată (49, 67, 68, 78, 86, 126, 140, 216). Unele cazuri pot evolua cu diaree prelungită sau, mult mai rar, acută (68, 86, 216).

În clinica noastră, în ultimii 4 ani, din peste o sută de cazuri de giardiază doar 12 au avut o enterocolită acută dar prelungită.



Scanned with OKEN Scanner

Diareea în aceste cazuri are un debut insidios iar uneori acut (68, 86, 216). Scaunele diareice sînt mai frecvente în cursul dimineţii (68, 86, 126, 216). Concomitent bolnavii pot prezenta flatulenţă, distensie abdominală, dureri abdominale moderate, iar uneori (în formele prelungite) steatoree (68, 86, 216).

*Diagnosticul* se stabileşte prin evidenţierea trofozoiţilor sau chisturilor în scaun sau a trofozoiţilor în sucul duodenal, în bilă sau în materialul de biopsie jejunală (se efectuează la cazurile cronice cu malabsorbţie, streatoree etc.) (68, 86, 140, 216).

*Tratamentul etiologic* se face, preferenţial, cu Metronidazol (67, 68, 78, 86, 216).

Noi îl administrăm în doză de 1 g/zi la adult şi de 15—30 mg/kg/zi la copil (doză repartizată în 3 prize la 8 ore) timp de 10 zile ; concomitent se administrează şi Nistatin (Stamicin). După o pauză de o săptămînă se administrează, eventual, o nouă cură timp de 7 zile. Cu această schemă terapeutică am obţinut rezultate favorabile (clinice şi parazitologice) în 90% din cazuri. Unii autori au raportat rezultate bune cu Tinidazole (Fasygin®) în priză unică (2 g deodată la adult) (58, 86).

Experienţa noastră cu acest chimioterapic este încă redusă.

Mai pot fi folosite, de necesitate, Mepacrină (Atebrină®) în doză de 8 mg/kg/zi la copil şi 300 mg/zi la adult în 3 prize timp de 5 zile sau Furazolidon, în doză de 6—10 mg/kg/zi la copil şi 400 mg/zi la adult în 4 prize timp de 7 zile (67, 68, 78, 86, 216).

*Alţi paraziţi* produc mai rar diarei acute, cu toate că pot fi agenţi cauzali ai unor diarei prelungite sau cronice.

Dintre aceştia amintim pe scurt următoarele :

— *Schistosoma (Sch.) mansoni :* determină diaree acută, deseori severă, cu scaune sanghinolente, în faza toxemică şi de boală intestinală acută ; aceste manifestări clinice ale schistosomiazei cu Sch. mansoni, sînt mai comune în America de Sud (68, 86, 142, 216).

— *Balantidium coli :* poate produce uneori o boală acută cu aspect de dizenterie amoebiană (68, 86, 142).

— *Blastocystis hominis :* în rare cazuri de diaree acută poate fi incriminat ca agent etiologic principal (86).

— *Strongyloides stercoralis* poate determina uneori, dureri abdominale, meteorism, vărsături şi diaree cu scaune voluminoase cantitativ (49, 86, 142).

— *Trichuris trichiura.* În trichocefaloză, în cazul unor infestări masive, pot surveni episoade diareice acute însoţite de distensie abdominală şi dureri în fosa iliacă (49, 68, 86) ; uneori pot apare şi tablouri clinice de dizenterie similară celei amoebiene cînd bolnavul are o infestare masivă a colonului (68, 78, 86).

— *Isospora belli şi hominis.* Pot produce diarei uşoare, prelungite (49, 68, 86). Au fost raportate la bolnavi din Filipine şi din insulele din Sud-Vestul Pacificului (68, 86).

Pentru aspectele clinice, de diagnostic şi de terapie cititorul se va adresa lucrărilor de parazitologie clinică.

### 4. Diarei acute în cursul sau după terminarea tratamentului cu antibiotice

*Diareile acute* survenite *în cursul sau după terminarea tratamentului cu antibiotice,* au deseori o cauză infecţioasă, motiv pentru care le abordăm şi noi pe scurt.



Scanned with OKEN Scanner

Diareea sau/şi colita pot fi întîlnite ca reacţii adverse după administrarea multor antibiotice : penicilină „G", ampiciline, tetracicline, eritromicină, cotrimoxazol, cefalexină, cloramfenicol, lincomicină, clindamicină etc. (12, 59, 70, 79).

Printre primele relatate au fost diareile după tratamente cu penicilină „G" (12, 59). Numeroase studii efectuate la animale de laborator indicau exacerbarea florei coliforme şi producerea unei toxine, sau mai multe alte mecanisme patogenice (12, 70, 72).

După folosirea unor altor antibiotice (clortetraciclină, streptomicină) s-au înregistrat apoi, manifestări patologice intestinale asemănătoare, puse cel mai adesea pe seama unei toxemii de E. coli şi pe distrugerea florei normale intestinale (12, 59, 70, 72). Dintre aceste diarei, enterita, deseori necrozantă, survenită după administrare de antibiotice cu spectru larg (neomicină ± streptomicină), în special la bolnavi operaţi, a fost atribuită colonizării intense intestinale cu stafilococ (12, 59). Rolul stafilococilor în astfel de situaţii pare astăzi chestionabil (12, 70, 72). Totuşi în anumite situaţii clinice el poate fi agentul patogen (85). Amintim astfel enterocolitele stafilococice survenite după alimentare artificială prin catetere sau prin sonde gastrice, atît la copii cît şi la adulţi (85).

În afara stafilococului şi alţi agenţi infecţioşi au mai fost şi pot fi implicaţi : Candida, Clostridium (Cl.) perfringens, enterococ, E. coli, Bacillus (B) cereus, Aeromonas (A.) hydrophila şi A. shigelloides, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter cloacae, Pseudomonas aeruginosa, Edwarsiella, Arizona, Yersinia etc. (12, 50, 70).

Relatarea unei incidenţe ceva mai ridicate de diaree şi de colită pseudomembranoasă, după tratamente cu lincomicină şi mai ales cu clindamicină, a impulsionat cercetări ample (12, 70, 72).

S-au invocat astfel diferite mecanisme etiopatogene :
— reacţie Shwartzmann localizată ;
— alterarea sintezei proteice în mucoasa intestinală ;
— atingeri vasculare intestinale ;
— creşterea cantităţii de acizi biliari primari în colon, indusă de antibiotic sau de produsele sale de metabolism ;
— necroză a mucoasei colonului prin infecţie virală ;
— supresia florei intestinale normale şi proliferarea unei bacterii producătoare de toxină etc. (12, 59, 70, 72).

Este astăzi unanim admis că toxina produsă de Cl. difficile (care colonizează intestinul) este cea responsabilă de producerea bolii, fapt bine demonstrat şi experimental pe hamster (11, 12, 59, 70, 72, 119).

Această enterotoxină are efect citotoxic (citotoxină) în culturi de ţesuturi ; este termolabilă, tripsinosensibilă şi are o GM aproximativă de 240 000 (12).

Enterotoxina Cl. difficile poate fi neutralizată de antitoxina de Cl. sordellii şi numai rareori de antitoxine faţă de alte clostridii (12, 59, 70, 119).

Mecanismul prin care produce boala nu este activarea sistemului adenilatciclază — AMPc, deşi este o enterotoxină termolabilă (15, 59, 70). Un alt mecanism şi citotoxicitatea par a fi implicate (12, 59, 70, 72).



Scanned with OKEN Scanner

Boala survine prin faptul că multe antibiotice diminuă mult rezistența persoanelor respective la colonizarea intestinului cu Cl. difficile, cu dezvoltarea subsecventă a enterocolitei (12).

Mai multe mecanisme posibile au fost postulate pentru a explica această colonizare care poate surveni în situații aparent diferite, după cum urmează (11, 12, 59, 70, 72, 119) :

*a)* tratamentul cu antibiotice ar selecta indivizi de C. difficile rezistenți, care proliferează apoi excesiv ;

*b)* Cl. difficile poate fi dobîndit din mediul înconjurător de către bolnavi, după oprirea tratamentului cu antibiotice ;

*c)* antibioticele scad rezistența la colonizare la purtători de Cl. difficile sensibili la antibiotice ; germenii sînt inhibați dar nu eradicați. La terminarea tratamentului sau cînd din diferite motive concentrația antibioticului în scaun este redusă, aceștia proliferează.

*d)* activarea producerii de betalactamaze de tratamente cu peniciline și cefalosporine conduce la niveluri scăzute de antibiotic în scaun și permite proliferarea acestui germene.

Acest concept are importante implicații clinice, terapeutice și profilactice.

Incidența diareilor și a colitei pseudomembranoase datorate tratamentului cu antibiotice nu este bine cunoscută, nefiind corect înregistrată. În studii recente, în cazul tratamentelor cu clindamicină s-a apreciat o incidență de pînă la 20% a diareei și de pînă la 10% a colitei pseudomembranoase (12, 70, 72). Pentru alte antibiotice incidența acestei „reacții adverse" este ceva mai redusă (12, 59, 70, 72, 86).

Un risc crescut de dezvoltare a unei diarei sau colite pseudomembranoase după un tratament cu antibiotice, îl prezintă nou-născuții, vîrstnicii, persoanele cu intervenții chirurgicale pe tractul digestiv, bolnavii cu carcinoame intestinale (12, 59, 70).

*Aspectele clinice* sînt diferite : diarei fără leziuni patologice intestinale importante, „colită ulceroasă", proctită, colită pseudomembranoasă (12, 59, 70, 86).

Întrucît pentru colita pseudomembranoasă etiologia infecțioasă (Cl. difficile) este mai bine demonstrată, în cele ce urmează ne vom referi numai la această entitate clinică.

Incubația este apreciată în general la 1—21 zile și în majoritatea cazurilor la 4—12 zile de la începutul tratamentului (12, 59, 70, 86). Debutul bolii poate fi uneori însă situat la 5—12—28 zile de la terminarea tratamentului (12, 59).

Din punct de vedere clinic, boala se manifestă prin : dureri abdominale violente, în special în hipogastru, uneori cu apărare musculară ; distensie abdominală importantă ; febră și semne „septicemice" (hipotensiune arterială, transpirații, ileus) (12, 59, 70, 86). Aceste manifestări clinice preced de obicei diareea (12, 59).

Diareea poate avea grade diferite de intensitate ; scaunele sînt apoase cu mucozități sanghinolente și cu pseudomembrane de mărimi variabile, uneori cilindrice („colonice") (12, 59, 70).



Scanned with OKEN Scanner

Evoluția este severă, deseori fatală ; cu tratament adecvat unele cazuri pot evolua favorabil (11, 69, 112).

*Diagnosticul* se suspicionează pe datele clinice. Aspecte sugestive pot fi relevate de (12, 59, 70, 193) :

— *Radioscopia intestinală și irigografia :* lumenul colonului apare dilatat ; pliurile sînt îngroșate ; peretele mult edematiat și cu amprente digitale, aspect „pătat" în lumen și aspecte ce sugerează pseudopolipi sau colită ulceroasă.

— *Examenul sigmoidoscopic* permite în același timp și recoltarea prin biopsie a unui fragment din pseudomembrană și din mucoasa colonică subiacentă. Mucoasa colonului apare friabilă, eritematoasă, edematiată, acoperită pe porțiuni variabile de plăci alb-gălbui reliefate ; uneori aceste plăci sînt acoperite de un strat de mucus.

— *Examenul histologic al fragmentului de biopsie :* pseudomembrana apare ca un exsudat fibrinos cu mucină, leucocite (în special polinucleare), celule epiteliale exfoliate ; este atașată (deseori într-un singur punct) pe o suprafață de mucoasă necrotică cu grade diferite de afectare a stromei subiacente și cu edem și infiltrație leucocitară în lamina propria.

La microscopul electronic s-au evidențiat : oprirea creșterii microvililor, absența ocazională a glycocalixului și anomalii semnificative ale mithocondriilor (193).

Diagnosticul etiologic se stabilește prin :

— izolarea în „cultură pură" de Cl. difficile în scaun și demonstrarea producerii de citotoxină de către tulpina respectivă (11, 12, 70, 72, 119, 193) ;

— demonstrarea prezenței citotoxinei în scaun sau/și în fragmentul de biopsie intestinală (11, 12, 70, 119, 193).

*Tratament.* Următoarele măsuri terapeutice sînt actualmente recomandate (11, 12, 59, 69, 78, 86, 119) :

— întreruperea promptă a antibioticului implicat ;

— reechilibrare (corectă și rapidă) hidroelectrolitică, acidobazică și metabolică ;

— administrare de vancomicină ;

— administrare de antitoxină specifică sau de Cl. sordellii sau, de necesitate, de antitoxină polivalentă de Clostridii.

— rășini schimbătoare de ioni de tipul Colestiraminei sau Cholestipol-ului (pare ceva mai eficient) ;

— de necesitate : corticoizi în doze mari ; albumină umană, transfuzii de sînge proaspăt ; intervenție chirurgicală (ileostomie).

Pentru *prevenirea* acestei boli, uneori extrem de severe, se impune ca prescrierea unor antibiotice reputate a induce colita pseudomembranoasă (lincomicină, clindamicină etc.) să se facă doar pentru infecții foarte severe, cu indicații foarte precise și pentru o durată minimă eficientă (12, 59, 78, 86).

Scanned with OKEN Scanner

# Bibliografie


1. AMERY, W., DUYCK, F., POLAK, J., BOUWHUYSEN, VANDEN, G. — A multicentre double-blind study in acute diarrhoea comparing Loperamide with two common antidiarrhoeal agents and a placebo — *Curr. Ther. Res.* — 1975, 17 : 263.
2. ANDRÉ, L. J., AUBRY, P. — La diarrhée des voyageurs — *Méd. Trop.* — 1979, 39 : 365.
3. * * * Annuaire de statistiques sanitaires mondiales — O.M.S. — 1979.
4. AUBERTIN, J., GONDAY, G., FARRET, O. — Diarrhées bactériennes aigues : Physiopathologie et traitement — *Rev. Prat.* (Paris) — 1977, 27 : 1901.
5. * * * Bacillus cereus food poisoning — *Brit. med. J.* — 1973, 3 : 647.
6. BALŞ, M. şi colab. — Tratamentul antimicrobian al infecţiilor digestive acute la adult — *Viaţa med.* (Buc.) — 1969, 15 : 661.
7. BALŞ, M., TOMA, E. — Cercetări clinice privind acidul nalidixic — *Prod. Farm.* (Buc.) — 1972 : 15.
8. BALŞ, M. — Concepţia noastră asupra sindromului dizenteric — *Viaţa med.* (Buc.) — 1967, 13 : 1713.
9. BALŞ, M., TOMA, E., HAGIESCU, L. — Corelaţii între antibiograma clasică, nivelurile antimicrobiene în sînge şi scaun şi rezultate terapeutice în dizenteria cu Sh. flexneri — Comunic. Ses. Com. Spital Colentina — martie — 1971.
10. BAILTIEV, A. — Salmoneloze — în „Boli infecţioase" — ed. a II-a (red.) M. Voiculescu — Ed. Did. Pedag. Buc. (în curs de apariţie — 1980).
11. BARTLETT, J. G., CHANG, T. W., ONDERDONK, A. B. — Comparison of five regimens for treatment of experimental clindamycin — associated colitis — *J. Infect. Dis.* — 1978, 138 : 81.
12. BARTLETT, J. G., CHANG, T. W., TAYLOR, N. S., ONDERDONK, A. B. — Colitis induced by Clostridium difficile — *Rev. Infect. Dis.* — 1979, 1 : 370.
13. BASTIN, R., KERNBAUM, S., DINH, T. H. — Diarrhées infectieuses — *Ann. Gastroentérol. Hépatol.* — 1979, 15 : 127.
14. BENA, M., CANCIOVICI, M. — Un caz de bacteriemie cu Shigella flexneri — *Bact. Virusol. Parazitol. Epidem.* (Buc.), 1977, 22 : 127.
15. BERNARD, P., SARRAZIN, A. — Classification étiopathogenetiques des diarrhées — *Ann. Gastroentérol. Hépatol.* — 1979, 15 : 59.
16. BITTNER, J. — Toxiinfecţiile alimentare cu C. perfringens — *Viaţa med.* (Buc.) — 1972, 19 : 743.
17. BLACK, R. E., ARNON, S S. — Botulism in the United States — *J. Infect. Dis.* — 1977, 136 : 829.
18. BOCÎRNEA, C., DUMINICĂ, A. — Aspecte actuale etiologice şi epidemiologice ale infecţiilor enterale acute. Comunic. Simpozion „Aspecte actuale ale infecţiilor enterale" — Tîrgu Mureş — 29 sept. 1979.
19. BOLIVAR, R. et al — Rotavirus in Travelers'diarrhea : study of an adult student population in Mexico — *J. Infect. Dis.* — 1978, 137 : 324.




Scanned with OKEN Scanner

45. DRAGOMIR, I., RAICU, D. M., CĂDARIU, M., IANCU, V. — Cercetări privind infecția dizenterică într-o colectivitate de copii închisă, înainte și după vaccinarea antidizenterică — *Bact. Virusol. Paraz. Epid.* — 1979, 24 : 213.
46. DUMINICĂ, AL., TOMA, E. — Tratamentul medicamentos în infecții — Ed. Med. — București — 1977.
47. DUMINICĂ, AL., BOCÂRNEA C. — Probleme de terapie în afecțiuni diareice acute — Comunic. Simpozion „Aspecte actuale ale infecțiilor enterale acute" — Tîrgu Mureș — 29 sept. 1979.
48. DUPONT, H. L., HORNICK, R. B. — Adverse effect of Lomotil therapy in shigellosis — *J. Amer. Med. Assoc.* — 1973, 226 : 1525.
49. DUPUIS, R., KEYSTONE, J., LOSOS, J., MELTZER, A. — Travelers to the tropics — IDRC 106e — Ottawa — 1978.
50. ECHEVERRIA, P. et. a. — Reovirus — like agent and enterotoxigenic E. coli infections in pediatric diarrhea in the Philippines — *J. Infect. Dis.* — 1978. 138 : 383.
51. ECHEVERRIA, P. et. al. — Relative importance of viruses and bacteria in the etiology of pediatric diarrhea in Taiwan — *J. Infect. Dis.* — 1977, 136 : 383.
52. ECHEVERRIA, P. et. al. — Etiology of gastroenteritis among Americans living in the Philippines — *Amer. J. Epid.* — 1979, 109 : 493.
53. ECHEVERRIA, P. et. al. — Search for heat — labile enterotoxigenic E. coli in humans, livestock, food, and water in a community in the Philippines — *J. Infect. Dis.*, 1978, 138 : 87.
54. ECHEVERRIA, P. et. al. — Variation in enterotoxigenicity of Escherichia coli — *J. Infect. Dis.* — 1977, 135 : 195.
55. ECHEVERRIA, P. et al. — Antimicrobial resistance and enterotoxin production among isolates of E. coli in the Far East — *Lancet* — 1978, 1 : 1119.
56. EDÉN, C. S. et. al. — Antipili antibodies in breast milk-*Lancet* — 1979, II : 1235.
57. * * * Ercefuryl ® (Nifuroxazide) in intestinal infections — Information material — Centre de Recherche — Robert et Carriere.
58. FARAHMANDIAN, I., SCHEIBAN, F., SANOTI, A. — Evaluation of the effect of a single dose of Tinidazole in Giardiasis — *J. Trop. Med. Hyg.* — 1978, 81 : 139.
59. FEKETY, R. et al. — Antibiotic — associated colitis : effects of antibiotics on Clostridium difficile and the disease in hamsters — *Rev. Infect. Dis.* — 1979, 1 : 386.
60. FENNER, F., WHITE, D. D. — Medical Virology — 2nd. ed. — Academic Press — New York — 1976.
61. FLEWETT, T. H. — Acute nonbacterial infectious gastroenteritis. An essay in comparative virology — in „Recent advances in clinical virology" — I — ed. P.P. Waterson — Churchill-Livingstone — Edinburgh-London, 1977 : 151.
62. FLEWETT, T. H. et al. —More serotypes of human rotavirus — *Lancet* — 1978. 2 : 632.
63. FORMAL, S. B., HORNICK, R. B. — Invasive Escherichia coli — *J. Infect. Dis.* — 1978, 137 : 641.
64. GANGAROSA, E. J. — Epidemiology of Escherichia coli in the United States — *J. Infect. Dis.* — 1978, 138 : 634.
65. GANGAROSA, E. J., MERSON, E. H. — Epidemiologic assement of the relevance of the so-called enteropathogenic serogroups of E. coli in diarrhea — *N. Engl. J. Med.* — 1977, 296 : 1210.
66. * * * Gastroenteritis associated with lake swimming — Michigan — *Morb. Mortal. Week. Rep.* — 1978, 28 : 413.
67. * * * Gastrointestinal disorders — in Merck Manual of diagnosis and therapy — XIIIth ed. — ed. R. Berkow, J. H. Talbott — Rahway, N. J. — 1977.
68. GENTILINI, M., DUFLO, B. — Médecine tropicale — 2e edit. — Flammarion Médecine — Sciences — Paris — 1977.
69. GEORGE, R. H., YONNGS, D. J., JOHNSON, E. M., BOURDON, D. W. — Anion exchange resins in pseudomembranous colitis — *Lancet* — 1978, 2 : 624.



Scanned with OKEN Scanner

146. PĂUN, L., TOMA, E. — Date actuale în patogenia infecțiilor enterale acute — Raport la Simpozionul „Aspecte actuale ale infecțiilor enterale" — Tirgu Mureș — 29 sept. 1979.
147. PĂUN, L., TOMA, E. — Imunitatea intestinală și vaccinarea impotriva diareilor acute infecțioase — *Viața med.* (Buc.) : 1980, 27.
148. PEFFERS, A. S. R., BAILEY, J. — Vibrio parahaemolyticus gastroenteritis and international air travel — *Lancet* — 1973, I : 143.
149. PICKERING, L. K. et al. — Prospective study of enteropathogens in children with diarrhea in Houston and Mexico — *J. Ped.* — 1978, 93 : 383.
150. PIERCE, N. F., HIRSCHHORN, N. — Oral fluid — a simple weapon against de hydration in diarrhoea — *The Antiseptic* (India) — 1977, 74 : 479.
151. PIERCE, N. F. — Intestinal antibodies — *J. Infect. Dis.* — 1978, 137 : 661.
152. PIZARRO, D. et. al. — Oral rehydration of neonates with dehydrated diarrhoeas — *Lancet* — 1979, 2 : 1209.
153. POCROWSKI, I. V., MALDEV, V. V. — Holera (în rusă) — Ed. Medițina — Leningrad — 1978.
154. RAEVOURI, M., HARVEY, S. M., PICKETT, M. J., MARTIN, W. J. — Yersinia enterocolitica : In vitro antimicrobial susceptibility — *Antim. Ag. Chemoth* — 1978, 15 : 888.
155. RAJAGOPALAN, S., SHIFFMAN, M. A. — Mesures d'hygiène simples contre les maladies intestinales — O.M.S. Genève — 1975.
156. * * * Resistance of Shigella dysenteriae 1 to antibiotics — *Wkly. Epidem. Rec.* — 1979, 54 : 167.
157. RELTIG, PH. J. — Campylobacter infections in human beings — *J. Pediatr.* — 1979, 94 : 855.
158. RICHMOND, S. J. et al. An outbreak of gastroenteritis in young children caused by adenoviruses — *Lancet* — 1979, 1 : 1178.
159. ROBINSON, J. R. — Fundamentals of Acid-Base regulation — Vth. ed. — Blackwell Scient. Publ. Oxford — 1975.
160. ROSENBERG, M. L. et al. — Shigellosis from swimming — *J. Amer. Med. Assoc.* — 1976, 236 : 1849.
161. RUBINSTEIN, E., SHAINBERG, B. — In vitro activity of Cinoxacin, Ampicillin, and Chloramphenicol against Shigella and nontyphoid Salmonella — *Antim. Ag. Chemoth.* — 1977, 11 : 577.
162. RUCH, F. E., MURPHY, J. R., GRAF, L. H., FIELD, M. — Isolation of nontoxinogenic mutants of vibrio cholerae in a colorimetric assay for cholera toxin using the S. 49 mouse lymphosarcoma cell line — *J. Infect. Dis.* — 1978, 137 : 747.
163. RUDOY, R. C., NELSON, J. D. — Enteroinvasive and enterotoxigenic E. coli : occurence in acute diarrhea of infants and children — *Amer. J. Dis. Child.* — 1975, 129 : 668.
164. RUSU, V. — Aspecte clinico-epidemiologice și de diagnostic în infecțiile umane cu Yersinia enterocolitica — Institutul „Dr. I. Cantacuzino" — București, 1972.
165. RUSU. V. — Examene bacteriologice — în „Metode de laborator — de uz curent" — vol. II — Min. Sănătății Ed. Med. București — 1977 : 118.
166. RUSU, V., DOROBĂȚ, O., MUNTEANU, M., CIOCÂLTEU, L. și colab. — Studiul rezistenței la agenți antimicrobieni a principalelor specii bacteriene de interes medical — Comunic. Ses. St. anuală — Institutul „Dr. I. Cantacuzino" — 1979.
167. RUSU, V., DOROBĂȚ, O., CIOCÂLTEU, L. — Caracteristicile de rezistență la agenți antimicrobieni ale salmonellelor izolate în Laboratorul de Microbiologie Clinică — Raport — Simpozionul național „Salmonele — Salmoneloze" — Mangalia 26—27 oct. 1979.
168. RYDER, R. W., WELLS, J. G., GANGAROSA, E. J. — A study of travelers diarrhea in foreign visitors to the United States — *J. Infect. Dis.* — 1977, 136 : 605.
169. RYDER, R. W. et al. — Infantile diarrhea produced by heat — stable enterotoxigenic E. coli — *N. Engl. J. Med.* — 1976, 296 : 849.
170. RYDER, R. W., Mc. GOWEN, J. E., HATCH, M. H., PALMER, E. L. — Reovirus-like agent as a cause of nosocomial diarrhea in infants — *J. Pediatr.* — 1977, 90 : 698.



Scanned with OKEN Scanner